République Algérienne Démocratique et Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université Echahid Cheikh Larbi Tbéssi –Tébessa

Faculté des Sciences Exactes et des sciences de la Nature et de la vie

Département des Etres vivants

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie (SNV)

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Écophysiologie végétale

Intitulé : Etude *in silico* des polyphénols de quelques plantes natives d'Algérie

Préparé par :

Allouache Leyla

Meguellati Nourhane

Devant le jury

Mme Rouachdia Roukai	MCB Université de Tébessa	Président
Mme Benharoun Souad	MCB Université de Tébessa	Rapporteur
Mme Ghedabnia Karima	MAA Université de Tébessa	Examinatrice

Date de soutenance 04/06/2025

Année universitaire 2024 /2025

REMERCIEMENT



Nous remercions Dieu, grâce à qui les actions vertueuses sont réalisées, à qui nous devons la réussite et qui nous fait profiter de moments agréables.

Nous somme également particulièrement reconnaissons de pouvoir exprimer nos profonde gratitude à :

Mme Ben Haroun Souad, notre promotrice, pour avoir accepté de nous encadrer, pour sa disponibilité, et pour la qualité de son accompagnement tout au long de ce travail.

Mme Rouachdia Roukaya , pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de préside ce travail.
Mlle Ghedabnia Karima pour nous avoir fait l'honneur d'examiner r le jury.

Enfin, j'adresse mes sincères remerciements à toutes les personnes qui m'ont soutenue dans les moments difficiles.

DÉDICACES



Je tiens à exprimer ma profonde gratitude a ma petite famille
*Amon mari **Riad**, merci d'être mon roc, ma source de force et ma lumière dans les moments difficiles. Ton soutien inconditionnel et tes sacrifices ont rendu ce rêve possible.*
*A mes trois princesses adorées **Nouha**, **Mayssoune**, **Nada** et à mon prince **Khalil**. Vous êtes mon soleil qui illumine chaque jour de ma vie.*
À mes filles, merci pour votre grâce et votre amour infini.
À mon fils, merci d'être mon héros et mon trésor, votre patience quand "Maman" était fatiguée, Vos dessins cachés dans mes livres, Et cette joie pure qui rappelait l'essentiel. Vous êtes mes super-héros du quotidien. Vous portez tous les quatre l'avenir dans vos sourires, et c'est pour vous que je veux être la meilleure version de moi-même.
Si ce diplôme a un goût si doux, c'est parce qu'il a été pétri par vos mains aimantes. Ce diplôme est notre victoire familiale.
Avec tout mon cœur. Maman . Qu' Allah vous garde et vous protège .
*À mes frères et sœurs, mon pilier invisible; **Abdelhak**, **Nora**, **Samia**, **Sihem**, **Sabrina**, **Djemel**, **Radia**, **Aissa**, **Amar** et **Mohamed** Votre soutien inconditionnel a été mon oxygène, merci d'exister.*
Un merci spécial à mes oncles, tantes et cousins : votre bienveillance a étendu mon cercle de force.
*A ma collègue de mémoire et ma ptite chére sœur **Nourhane** pour sa collaboration exceptionnelle et son éthique remarquable. Je vous souhaite une carrière épanouie et une vie familiale comblée.*
Mercie a mes chers camarades de promotion merci pour votre soutien académique, mais surtout pour le respect mutuel qui a fait de nos différences une richesse. Chacun de vous m'a appris l'élégance de la reconnaissance partagée.
À moi-même : Merci de n'avoir jamais renoncé, merci à toi qui as marché quand les chemins semblaient bouchés, a toi qui as écouté ta voix plus fort que les échos du découragement, tu as porté seule le poids des doutes, et aujourd'hui, tu récoltes la fierté, sois ton propre héros.

Leila

DÉDICACES



Louange à Dieu, par la grâce duquel les bonnes actions sont accomplies.

*À ma chère maman **Siham**, source infinie d'amour et de tendresse, merci pour tes prières, ton soutien sans faille, et ton amour inconditionnel. C'est à toi que je dois ma force et ma persévérance.*

*À mon père **Abed Rahim**, bien-aimé, exemple de sagesse, de patience et de courage, merci pour ta confiance, ton appui constant et tes encouragements à chaque étape.*

*Merci mon frère **Mahdi** et ma sœur **Nada**, merci pour votre présence, vos mots réconfortants et vos gestes simples qui ont toujours su redonner le sourire dans les moments difficiles.*

Un merci spécial à mes oncles, tantes et cousins et tout particulier à ma belle famille, merci pour l'amour partagé, pour les encouragements sincères et pour avoir toujours cru en moi.

*À mes chères cousines **Soundous**, **Roufaida**, **Samar** et **Wafa** mes complices et mes sœurs de cœur, merci pour vos mots doux, votre joie contagieuse et votre soutien affectueux tout au long de ce parcours.*

*Merci a mes amies et belles personnes **Baya**, **Wissal**, **Rafa**, **Aya**, **Nada** et **Ikram** et tous mes chers camarades de promotion merci pour votre soutien académique.*

*A ma binôme **Leila**, merci pour ta présence constante, ton écoute, ta patience, ton soutien moral et émotionnel. Ton amitié est l'un des plus beaux cadeaux que la vie m'ait offerts.*

Ce travail est aussi le vôtre, car derrière chaque réussite, il y a des cœurs qui aiment, des mains qui soutiennent, et des présences qui réconforten.

Nourhane

Résumé :

Cette étude *in silico* a évalué les interactions des polyphénols extraits de quatre plantes médicinales algériennes *Rosmarinus officinalis, Verbascum sinuatum, Silybum marianum* et *Borago officinalis* avec des enzymes impliquées dans les maladies du foie et neurodégénératives, notamment la maladie d'Alzheimer et l'hépatite B.

Les résultats montrent que ces composés naturels, notamment l'acide rosmarinique, la génistéine, l'isoverbascoside et l'acide chicorique, présentent un potentiel thérapeutique important grâce à leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et hépatoprotectrices.

Cette étude souligne aussi des propriétés pharmacocinétiques favorables des polyphénols, encourageant leur développement comme agents thérapeutiques naturels. Des recherches complémentaires *in vivo* et cliniques sont toutefois nécessaires pour confirmer leur efficacité et sécurité.

Mots-clés : Polyphénols, Docking, l'hépatite B, Alzheimer, *Rosmarinus officinalis, Verbascum sinuatum, Silybum marianum, Borago officinalis*.

Abstract:

This *in silico* study assessed the interactions of polyphenols extracted from four Algerian medicinal plants (*Rosmarinus officinalis, Verbascum sinuatum, Silybum marianum, Borago officinalis*) with enzymes involved in liver diseases and neurodegenerative disorders, notably Alzheimer's disease and hepatitis B.

Results indicate that natural compounds such as rosmarinic acid, genistein, isoverbascoside, and chicoric acid show significant therapeutic potential due to their antioxidant, anti-inflammatory, and hepatoprotective properties.

The study also highlights favorable pharmacokinetic profiles of these polyphenols, supporting their development as natural therapeutic agents. However, further *in vivo* and clinical studies are needed to confirm their efficacy and safety.

Keywords : Polyphenols, Docking, hepatitis B, Alzheimer, *Rosmarinus officinalis, Verbascum sinuatum, Silybum marianum, Borago officinalis*.

ملخص:

قامت هذه الدراسة الحاسوبية بتقييم تفاعلات البوليفينولات المستخرجة من أربع نباتات طبية جزائرية (*Rosmarinus officinalis,Verbascum sinuatum, Silybum marianum,* ***Borago officinalis*** **) مع انزيمات مرتبطة بأمراض الكبد والأمراض التنكسية العصبية خاصة مرض الزهايمر والتهاب الكبد ب.**

تشير النتائج الى أن المركبات الطبيعية مثل الروسمارينيك، الجينيستين، اإليزوفيرباسكوسيد، وحمض الشيكروريك تمتلك قدرة علاجية مهمة بفضل خصائصها المضادة للأكسدة والالتهاب وحماية الكبد.

كما تسلط الدراسة الضوء أيضا على الخصائص الدوائية المناسبة لهذه البوليفينوالت، مما يدعم تطويرها كعوامل عالجية طبيعية، مع التأكيد على ضرورة إجراء دراسات إضافية حيوانية وسريرية لتأكيد فعاليتها وسالمتها.

الكلمات المفتاحية: البوليفينول، الالتحام، التهاب الكبد ب، الزهايمر، إكليل الجبل الطبي، نبات لسان الثور، نبات الخرشوف المريمي، نبات لسان الثور.

Table Des Matières

Remercîment

Dédicace

Résume

Abstract

ملخص

Introduction Général ….....1

CHAPITRE 01: Introduction sur la phytothérapie

1. Phytothérapie 4
2. Historique de la phytothérapie 4
3. Histoire synthétique de l'utilisation des plantes médicinales 4
4. Les plantes médicinales natives d'Algérie 5
4.1 Géographie et climat de l'Algérie 5
4.2 Flore et végétation de l'Algérie 5
5. Métabolites secondaires 7
5.1 Composés phénoliques ou polyphénols 7
5.2 Flavonoïdes 7
5.2.1 Les anthocyanidines 8
5.2.2 Les chalcones et les aurones 9
5.3 Les tanins 9
5.4 Les terpènes 10
5.5 Les saponines (saponosides) 10

CHAPITRE 02 : Plantes médicinales sélectionnées dans la recherche

I. La famille Astéracées 12
1. *Silybum marianum* 12
2. Classification botanique 13
3. Description botanique 14
4. Métabolites secondaires principaux et maladies 14
II. La famille Boraginaceae 16
1. *Borago officinalis* (La bourrache) 16
2. Classification botanique 17
3. Origines et aire géographique 17

3.1 Nomenclature 17
3.2 En Algérie 18
4. Constituants, métabolites secondaires et actifs de la bourrache 18
III. Famille des Scrophulariaceae 19
1. *Verbascum sinuatum* 20
2. Classification botanique 21
3. Description botanique 21
4. Métabolites secondaires principaux 22
4.1 Flavonoïdes 22
4.2 Les composés terpénique 22
4.3 Les alcaloïdes 22
4.4 L'huile essentielle 23
IV. Famille des Lamiaceae 23
1. *Rosmarinus officinalis* 24
2. Classification botanique 25
3. Ethnobotanique du Romarin 25
3.1 Usage abdominal 26
3.2 Traitement des blessures 26
3.3 Pathologies rhumatismales 26
3.4 Stimulant 26
4. Métabolites secondaires principaux 26

CHAPITRE 03 : Maladies faisant l'objet de recherches

I. Introduction 29
II. Les maladies Du foie 29
1. Le foie 29
2. Les différentes maladies du foie 30
2.1 Hépatites virales 30
2.2 Hépatites B (VHB) et C (VHC).....30
2.3 Hépatites A et E 30
3. Enzymes clés dans les maladies du foie 31
4. Description du virus de l'hépatite B (VHB) 32
5. Cycle virale de l'hépatite B(VHB) 33
6. Symptômes 33

7. Traitement 34
III. Les maladies d'Alzheimer 34
1. Généralité 34
2. La cause de la maladie..... 34
3. Physiopathologie 35
4. Enzymes clés dans la maladie d'Alzheimer 36
5. Les symptômes 37
6. Le traitement de la maladie d'Alzheimer (MA) 37

CHAPITRE 04 : Les enzymes

I. Les enzymes 40
II. Importance biologique 40
1. Rôles des Enzymes 40
2. Structure des Enzymes 40
3. Le Site Actif 42
4. Mécanisme de Catalyse 42
5. Facteurs Influant l'Activité 42
6. Applications 43
III. Le Docking moléculaire 43
1. Généralité 43
2. Les outils du Docking moléculaire 44
2.1 Ligand 44
2.2 Récepteur 44
3. Programmes de Docking 45
4. Méthodes de Docking 45

CHAPITRE 05 : Matériel et méthodes

I. Introduction 47
1. Matériels biologique 48
1.1 Polyphénols de *Verbascum sinuatum* 48
1.2 Polyphénols de *Rosmarinus officinalis* 49
1.3 Polyphénols de *Silybum marianum* 49
1.4 Polyphénols de *Borago officinalis* 50
2. Les enzymes Etudiés 51
2.1 3UQU 52

2.2 5WRE 52
3. Matériels *in silico* 54
3.1 Micro-ordinateur 54
3.2 Banques (bases) de données et outils logiciels 54
3.2.1 Protéine Data Bank (PDB) 54
4. Programmes utilisés 55
4.1 Chimera 55
4.2 Maestro 55
4.3 PubChem Explore Chemistry 56
4.3.1 Les fonctionnalités de PubChem Prime 56
5. Méthodologie du travail 57
6. Propriétés ADME –TOX 57

CHAPITRE 06: RESULTATS ET DISCUSSION

I. Introduction 60
II. Test de fiabilité du programme de Docking glide (Le Re-Docking) 60
1. Interprétation 62
2. Étude des interactions enzyme-ligand (polyphénols) 64
2.1 Mode d'interaction des polyphénols de *Rosmarinus officinalis* et l'Enzyme 3UQU.....64
2.2 Mode d'interaction des polyphénols de *Verbascum sinuatum* et l'Enzyme 3UQU.....68
2.3 Mode d'interaction des polyphénols de *Silybum marianum* et l'Enzyme 5WRE.....72
2.4 Mode d'interaction des polyphénols de *Borago officinalis* et l'Enzyme 5WRE.....77
3. Résultats des propriétés ADME-tox 83
3.1 *Rosmarinus officinalis* ADMET 83
3.2 *Verbascum sinuatum* ADMET 86
3.3 *Borago officinalis* ADMET 89
3.4 *Sylibum marianum* ADMET 94
4. Discussion des Résultats 99
5. Propriétés ADME-Tox des Polyphénols 100
Conclusion 103
Perspectives 95
REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES
ANNEXES

Liste des Tableaux

Tableau	Titre	Page
01	tableau récapitulatif de quelques principales familles végétales natives en Algérie et leurs régions géographiques clés et leurs bénéfices médicinaux.	**06**
02	Tableau de quelque composants chimique chez le chardon marie et rôle bioactif	**12**
03	Classification botanique de la Bourrache (*Borago Officinalis* L).	**17**
04	Constituants majeurs du genre *Verbascum.*	**23**
05	Les principaux acides phénoliques de *Rosmarinus officinalis.*	**26**
06	Prévalence des symptômes comportementaux et psychologiques.	**37**
07	Les caractéristiques de l'enzyme 3UQU.	**52**
08	Les caractéristiques de l'enzyme 5WRE	**53**
09	Caractéristiques des ordinateurs utilisés.	**54**
10	Test de fiabilité du programme de Docking glide (Le Re-Docking)	**60**
11	Physicochemical properties of the small molecules.	**83**
12	The Drug-likeness test result of ligands.	**83**
13	The ADME/T test result of ligands (various pharmacokinetic and pharmacodynamic properties).	**84**
14	Physicochemical properties of the small molecules.	**86**
15	The Drug-likeness test result of ligands.	**86**
16	The ADME/T test result of ligands (various pharmacokinetic and pharmacodynamic properties).	**87**
17	Physicochemical properties of the small molecules	**89**
18	The Drug-likeness test result of ligands.	**90**
19	The ADME/T test result of ligands (various pharmacokinetic and pharmacodynamic properties).	**91**
20	Physicochemical properties of the small molecules.	**94**
21	The Drug-likeness test result of ligands.	**95**
22	The ADME/T test result of ligands (various pharmacokinetic and pharmacodynamic properties).	**96**

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	chardon mari.	**13**
02	différent parties du chardon marie (*Silybum marianum*) sur https://www.webteb.com/article.	**13**
03	La plante de *Borago Officinallis* sur https://janoubia.com.	**16**
04	La plante de *Borago Officinallis* sur https://janoubia.com.	**16**
05	*Verbascum sinuatum* (inflorescence). 05.07.2020. Photo de Trajche Dimitrovski.	**20**
06	Les différentes parties de *Verbascum sinuatum* L.	**21**
07	Une touffe de *Rosmarinus officinalis* L.	**25**
08	Fleurs et feuilles de *Rosmarinus officinalis*.	**25**
09	Rôle central du foie pour notre santé.	**30**
10	Les maladies de foie. (www.canva.com/design).	**31**
11	Représentation schématique du virus de l'hépatite.	**32**
12	Cycle virale de l'hépatite B.	**32**
13	Epidémiologie d l'hépatite B dans le monde.	**33**
14	Rôle des dépôts d'Aβ dans la MA.	**35**
15	Représentation schématique de l'autophagie, de la neuroinflammation, du stress oxydatif, du dysfonctionnement mitochondrial et de l'apoptose dans la maladie d'Alzheimer.	**36**
16	Représentation schématique de la structure primaire d'unes enzyme.	**41**
17	Représentation schématique de la structure secondaire d'unes enzyme.	**41**
18	Représentation schématique de la structure tertiaire d'unes enzyme.	**41**
19	Représentation schématique de la structure quaternaire d'une enzyme.	**42**
20	Principe générale du programme Docking.	**44**
21	Structures chimiques des polyphénols de *Verbascum sinuatum*.	**48**
22	Structures chimiques des polyphénols de *Rosmarinus officinalis* (romarin).	**49**
23	Structures chimiques des polyphénols de *Silybum marianum* (Chardon-Marie).	**50**
24	Structures chimiques des polyphénols de *Borago officinalis* (Bourrache).	**51**

25	Interface du site Protéine Data Bank (PDB).	**54**
26	Interface du logiciel Chimera (A).	**55**
27	Interface du logiciel PubChem.	**56**
28	Méthodologie de Travaille.	**57**
29	Swiss ADME c'est outil Web SwissADME est librement accessible sur http://www.swissadme.ch.	**58**
30	Interface Web du logiciel Swiss ADME.	**58**
31	Interactions entre le ligand de Rosmarinic acid et les résidus de site actif de 3UQU.	**64**
32	Interactions entre le ligand de Carnosol et les résidus de site actif de 3UQU	**65**
33	Interactions entre le ligand de Carnosic acid et les résidus de site actif de 3UQU	**65**
34	Interactions entre le ligand de Camphre et les résidus de site actif de 3UQU	**66**
35	Interactions entre le ligand de Luteolin et les résidus de site actif de 3UQU	**66**
36	Interactions entre le ligand de Caffeic acid et les résidus de site actif de 3UQU	**67**
37	Interactions entre le ligand de Verbascoside et les résidus de site actif de 3UQU	**68**
38	Interactions entre le ligand de Isoverbascoside et les résidus de site actif de 3UQU	**69**
39	Interactions entre le ligand de 2-hydroxybenzoic acid et les résidus de site actif de 3UQU	**70**
40	Interactions entre le ligand de 3-hydroxybenzoic acid et les résidus de site actif de 3UQU	**70**
41	Interactions entre le ligand de Catechin et les résidus de site actif de 3UQU	**71**
42	Interactions entre le ligand de Anthocyanidin et les résidus de site actif de 3UQU	**71**
43	Interactions entre le ligand de Genistein et les résidus de site actif de 5WRE	**72**
44	Interactions entre le ligand de Pyrogallol et les résidus de site actif de 5WRE	**73**
45	Interactions entre le ligand de Piceatannol et les résidus de site actif de 5WRE	**73**

46	Interactions entre le ligand de Quercetin et les résidus de site actif de 5WRE	**74**
47	Interactions entre le ligand de Vanilin et les résidus de site actif de 5WRE	**74**
48	Interactions entre le ligand de Taxifolin et les résidus de site actif de 5WRE	**75**
49	Interactions entre le ligand de Silychristin et les résidus de site actif de 5WRE	**75**
50	Interactions entre le ligand de Isosilybin et les résidus de site actif de 5WRE	**76**
51	Interactions entre le ligand de Silydianin et les résidus de site actif de 5WRE	**76**
52	Interactions entre le ligand de dimethoxycinnamic acid et les résidus de site actif de 5WRE	**77**
53	Interactions entre le ligand de Chicoric acid et les résidus de site actif de 5WRE	**78**
54	Interactions entre le ligand de Caffeoyl shikimate acid et les résidus de site actif de 5WRE	**78**
55	Interactions entre le ligand de L'acide hydroxybenzoïque et les résidus de site actif de 5WRE	**79**
56	Interactions entre le ligand de Veratric acid et les résidus de site actif de 5WRE	**79**
57	Interactions entre le ligand de Sinapic acid hexoside et les résidus de site actif de 5WRE	**80**
58	Interactions entre le ligand de p-Hydroxyphenyl lactic acid et les résidus de site actif de 5WRE	**80**
59	Interactions entre le ligand de 8 m-Geranyl-phydroxybenzoic acid et les résidus de site actif de 5WRE	**81**
60	Interactions entre le ligand de Lithospermic acid et les résidus de site actif de 5WRE	**81**
61	Interactions entre le ligand de Ferulic acid et les résidus de site actif de 5WRE	**82**

Liste des schémas

Schéma	Titre	Page
01	Les flavonoides, Isoflavonoides et Néoflavonoides.	**07**
02	Différentes classes des flavonoides.	**08**
03	Structure chimique de Chalcone et Aurone.	**09**
04	Structure chimique d'acide gamma linolénique d'(AGL).	**19**
05	Structure chimique de quercitrine. Source:PubChem.	**19**
06	Quelques acides phénoliques chez la bourrache.	**19**
07	Structure des flavonoïdes.	**22**

Liste des abréviations

AChE : Acétylcholinestérase.

AFP : alpha-fœtoprotéine.

ALP : Phosphatasesalcalines.

ALT : alanine aminotransférase.

ALT : alanine aminotransférase.

AMM : l'Autorisation de Mise sur le Marché.

APP : la protéine amyloïde précurseur.

APP : la protéine précurseur amyloïde.

AST : aspartate aminotransférase.

AST : aspartate aminotransférase.

Aβ : β-amyloïdes.

BACE1 : Bêta-sécrétase.

COX-2 : Cyclooxygénase-2.

CytC : pro-apoptotique cytochrome C.

ENF : l'enchevêtrements neurofibrillaires.

HAS : la Haute Autorité de Santé.

LTP : potentialisation à long terme.

MA : La maladie d'Alzheimer.

MP : la maladie de Parkinson.

NO : nitricoxyde.

OMS : l'organisation mondiale de la santé.

PKC : Protéine kinase C.

RE : réticulum endoplasmique.

RNS : les espèces réactives azotées.

ROS : les espèces réactives de l'oxygène.

SIRT1, SIRT2 : Sirtuines.

TAU : des protéines.

Introduction

Introduction

La phytothérapie, en s'appuyant sur les principes actifs extraits de plantes médicinales, offre une source inépuisable de composés bioactifs aux propriétés thérapeutiques variées, notamment pour la prise en charge des maladies complexes comme celles du foie. Cependant, la compréhension fine des mécanismes d'action de ces composés reste souvent limitée par la complexité de leurs interactions biologiques. C'est ici que le docking moléculaire intervient comme un outil incontournable de la recherche moderne : il permet de simuler in silico l'interaction entre ces molécules naturelles et des cibles protéiques spécifiques impliquées dans la pathogénie hépatique. Cette approche favorise non seulement la validation de l'efficacité potentielle des extraits végétaux, mais aussi l'optimisation et la sélection de composés à fort pouvoir hépatoprotecteur. Ainsi, l'intégration de la phytothérapie traditionnelle avec les techniques de docking moléculaire ouvre la voie à une exploration rationnelle et accélérée des agents naturels, renforçant leur crédibilité scientifique et leur potentiel d'application clinique (Meng et al., 2011 ; Wang et al., 2020).

Les maladies du foie représentent un défi majeur de santé publique à l'échelle mondiale, en raison de leur prévalence croissante et de la complexité de leur prise en charge thérapeutique. L'hépatite B, infection virale sévère du foie, représente un enjeu sanitaire critique tant dans les pays développés qu'en développement, constitue un défi sanitaire mondial, avec 2 milliards de personnes exposées au virus et plus de 254 millions de cas chroniques, contagieux pendant des années.

Parmi les approches thérapeutiques alternatives, la phytothérapie occupe une place de choix, exploitant le potentiel bioactif des plantes médicinales pour prévenir ou atténuer les dysfonctionnements hépatiques (Wang et al., 2020). Dans ce contexte, *Borago officinalis* (bourrache) et *Silybum marianum* (chardon-Marie) sont deux plantes reconnues pour leurs propriétés hépatoprotectrices, principalement attribuées à leurs riches profils en composés bioactifs tels que les flavonoïdes, les polyphénols et les silymarines (Kim et Park, 2019 ; Flora et al, 1998).

L'étude mécanistique des interactions moléculaires entre ces composés naturels et les cibles thérapeutiques liées aux maladies hépatiques peut être facilitée par des outils *in silico* tels que le docking moléculaire. Cette technique de modélisation permet de prédire la liaison préférentielle entre une molécule candidate et une protéine cible, fournissant ainsi des

informations précieuses sur le mécanisme d'action potentiel et la stabilité du complexe formé (Meng et al., 2011). Par ailleurs, le docking moléculaire constitue une étape incontournable dans le développement de nouveaux agents thérapeutiques issus de produits naturels, accélérant la découverte et la validation de candidats prometteurs (Kitchen et al., 2004).

Ainsi, cette recherche vise à évaluer in silico le potentiel hépatoprotecteur des composés extraits de *Borago officinalis* et *Silybum marianum* contre des cibles moléculaires clés impliquées dans les pathologies hépatiques tel que l'hepatite B , en combinant la richesse de la phytothérapie traditionnelle avec la précision des techniques modernes de biologie computationnelle.

Nous allons abordé une autre lourde pathologie mondiale, La maladie d'Alzheimer qui est une pathologie neurodégénérative progressive caractérisée par une perte cognitive sévère, affectant principalement la mémoire et les fonctions intellectuelles (Prince et al., 2016). Malgré les avancées thérapeutiques, les traitements actuels restent limités, ce qui pousse à la recherche de nouvelles approches pharmacologiques, notamment à travers les composés naturels issus des plantes médicinales (Kumar et al., 2019). *Rosmarinus officinalis* (romarin) et *Verbascum sinuatum* sont deux plantes reconnues pour leurs propriétés antioxydantes et neuroprotectrices (Brahmi et al., 2020; El Ouadi et al., 2021). L'utilisation du docking moléculaire permet de prédire l'interaction de leurs composés bioactifs avec les cibles moléculaires impliquées dans la pathogénie de la maladie d'Alzheimer, facilitant ainsi l'identification de potentiels agents thérapeutiques (Morris et al., 2009). Cette méthode in silico est essentielle pour orienter et accélérer le développement de médicaments naturels efficaces contre cette maladie complexe.

Le tapuscrit est divisé en trois garndes parties : Partie 1 : donne un aperçu général sur la phytothérapie les composé secondaire ainsi que les espèces natifs d'Algérie, et la discription des plantes étudier et leurs intérêts ; Partie 2, a permis de mieux comprendre les maladies du foie ainsi que la maladie d'Alzheimer en plus de la description des enzymes ainsi le Docking moléculaire, la partie 3 englobe le matériel utilisé et les méthodes adoptées pour la réalisation de ce travail ; La dernière partie présente et discute les résultats obtenus.

Chapitre 01

Introduction sur la phytothérapie

1. Phytothérapie

La phytothérapie est une pratique ancienne qui utilise les plantes et leurs préparations pour soigner ou prévenir des maladies. Ce terme vient du grec *phutón* (plante) et *therapeia* (traitement). Elle s'appuie sur la diversité des plantes et de leurs substances actives, offrant un large potentiel thérapeutique transmis au fil des générations (Normand, 2024).

2. Histoire de la phytothérapie

Les premières preuves de l'usage des plantes remontent à la Préhistoire, avec des traces archéologiques (peintures rupestres, poteries) témoignant de leur rôle dans l'alimentation, la chasse et la médecine. Les premiers documents écrits, comme les tablettes sumériennes (vers 5000 av. J.-C.) et le traité chinois *Shennong bencao jing* (vers 2500 av. J.-C.), montrent une connaissance ancienne et systématique des plantes médicinales (Biljana Bauer Petrovska, 2012).

3. Historique synthétique de l'utilisation des plantes médicinales

La médecine traditionnelle, fondée sur des savoirs culturels, empiriques et souvent spirituels, est transmise depuis des millénaires. Dès la Préhistoire, l'Homme exploite les ressources naturelles pour soigner, comme l'écorce de peuplier contre les abcès dentaires (Duchêne et al., 2017). Les Sumériens ont codifié ces connaissances sur des tablettes d'argile, recensant environ 250 plantes. En Chine, la pharmacopée s'est développée à travers le *Pen T'Sao*, tandis que des tablettes d'Ebla attestent des échanges interculturels dès le IIIe millénaire av. J.-C.

L'Égypte antique a laissé un témoignage majeur avec le Papyrus d'Ebers, recueil de plus de 700 remèdes. La Grèce antique a apporté une approche scientifique avec Hippocrate et sa théorie des quatre humeurs, complétée par Galien et Dioscoride, dont l'ouvrage *De Materia Medica* a été une référence jusqu'à la Renaissance.

Durant la période abbasside, les savants arabes traduisent et enrichissent ce savoir, notamment avec Avicenne et Ibn Al-Baytar, qui synthétisent les connaissances botaniques et médicales.

À l'époque moderne, les grandes découvertes élargissent la pharmacopée avec des plantes comme le quinquina ou des épices, tandis que Paracelse introduit la notion de dosage. Carl von Linné révolutionne la classification botanique. En France, l'herboristerie est institutionnalisée au XVIIIe siècle.

Au XIXe siècle, l'essor de la chimie analytique permet d'isoler des principes actifs (morphine, quinine) et d'initier l'industrie pharmaceutique moderne avec la synthèse de l'aspirine. Aujourd'hui, 42 % des médicaments commercialisés sont issus directement de molécules naturelles, 25 % s'en inspirent, et 27 % sont totalement synthétiques (Newman & Cragg, 2014).

4. Les plantes médicinales natives d'Algérie

4.1 Géographie et climat de l'Algérie

L'Algérie, pays d'Afrique du Nord couvrant 2,4 millions de km², se divise en trois grandes zones géographiques. Au nord, le Tell, qui représente 5 % du territoire, est une région méditerranéenne montagneuse et fertile, caractérisée par des plaines littorales et l'Atlas tellien, où la biodiversité est riche avec près de 4 000 espèces végétales. Au sud du Tell, les Hauts Plateaux forment une zone steppique semi-aride située entre l'Atlas tellien et l'Atlas saharien. Enfin, le Sahara algérien couvre plus de 80 % du pays et se compose d'ergs (dunes), de regs (plateaux rocailleux) et d'oasis. Cette géographie influence fortement la répartition démographique et les activités économiques, principalement concentrées dans le Tell (Battandier & Trabut, 1890).

Le climat varie du nord au sud : méditerranéen dans le Tell (hivers doux et humides, étés chauds), semi-aride sur les Hauts Plateaux (précipitations rares, fortes variations de température), et désertique au Sahara (pluviométrie quasi nulle, grandes amplitudes thermiques). Les régions montagneuses telles que la Kabylie et l'Aurès bénéficient des précipitations les plus importantes (Office National de la Météorologie, 2021).

4.2 Flore et végétation de l'Algérie

La flore algérienne, influencée par une diversité géoclimatique (méditerranéen, semi-aride, aride, saharien), fait l'objet d'études depuis le XIX^{e} siècle. Les premiers travaux menés par des botanistes coloniaux comme Louis Trabut et René Maire ont permis de cartographier

les principales zones phytogéographiques selon les gradients climatiques : le Tell humide, les Hauts Plateaux steppiques, et le Sahara hyperaride.

Les milieux méditerranéens sont dominés par les familles des Astéracées, Fabacées et Poacées, tandis que les zones arides accueillent surtout les Chénopodiacées et Zygophyllacées, dont plusieurs espèces possèdent des propriétés médicinales exploitées depuis l'Antiquité (Tableau 1). L'ouvrage *Flore d'Algérie* de Battandier et Trabut (1888-1890), malgré son focus taxonomique et utilitaire (médicinal, fourrager), reste une référence majeure pour la connaissance botanique algérienne (Quézel & Santa, 1963).

Tableau 1. un tableau récapitulatif de quelques principales familles végétales natives en Algérie et leurs régions géographiques clés et leurs bénéfices médicinaux.

Famille botanique	Exemples d'espèces	Principales propriétés médicinales	Usage traditionnel	Zones géographiques principales
Astéracées	Artemisia spp., Matricaria chamomilla	Anti-inflammatoire, antispasmodique, digestif	Troubles digestifs, inflammations	Tell méditerranéen, zones montagneuses
Fabacées	Trigonella foenum-graecum, Glycyrrhiza glabra	Anti-inflammatoire, expectorant, immunostimulant	Soins respiratoires, digestion, fatigue	Tell, Hauts Plateaux
Poacées	Hordeum vulgare, Triticum spp.	Nourrissant, diurétique	Renforcement général, troubles urinaires	Tell, Hauts Plateaux
Chénopodiacées	Chenopodium album, Atriplex spp.	Antiseptique, diurétique	Soins cutanés, troubles urinaires	Zones arides, Sahara
Zygophyllacées	Tribulus terrestris	Tonique, aphrodisiaque	Vitalité, troubles urinaires	Zones arides, Hauts Plateaux
Lamiacées	Rosmarinus officinalis, Thymus vulgaris, Mentha spp.	Antiseptique, antioxydant, anti-inflammatoire	Troubles digestifs, infections respiratoires	Tell méditerranéen, zones montagneuses

5. Métabolites secondaires

Les métabolites secondaires ne sont pas essentiels aux fonctions vitales des plantes, mais ils leur permettent d'interagir avec leur environnement (Seigler, 1998).

5.1 Composés phénoliques ou polyphénols

Les polyphénols sont les métabolites secondaires les plus abondants chez les plantes. Ils possèdent un noyau aromatique avec un ou plusieurs groupements hydroxyles, et environ 8000 composés sont connus, solubles dans l'eau et dans des solvants organiques (Benbouguerra, 2020).

Ils sont produits principalement par deux voies biosynthétiques :

- La voie du shikimate, qui conduit aux acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine), puis aux acides cinnamiques et à leurs dérivés (Bruneton, 2009).
- La voie de l'acétate, qui forme des polyacétates cyclisés (Bruneton, 2009).

5.2 Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés naturels à structure phénolique, présents dans de nombreux organes végétaux (Seigler, 1998). Identifiés d'abord comme « vitamine P » dans les années 1930, ils sont désormais connus pour leurs diverses propriétés biologiques (Panche et al, 2016).

Ils ont un squelette C15 phényl-benzopyrone, avec deux cycles benzéniques (A et B) reliés par trois atomes de carbone. Selon la position des cycles, on distingue deux familles : les isoflavonoïdes et les néoflavonoïdes (Schéma 01).

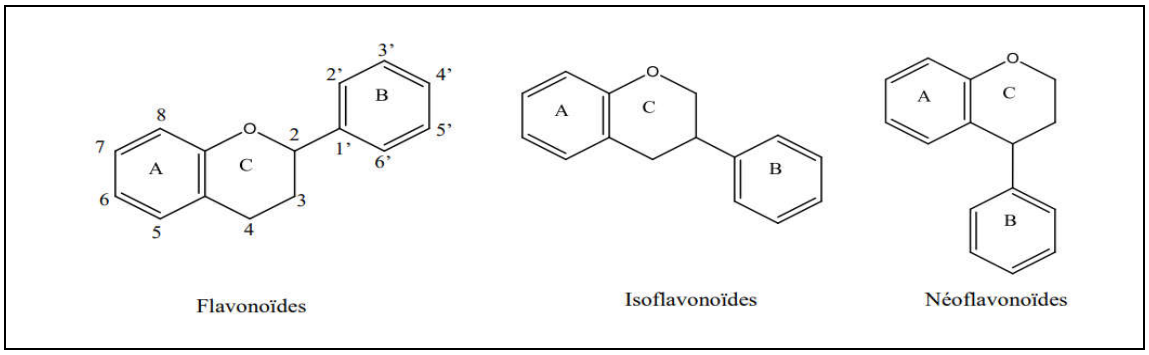


Schéma 01. Les flavonoides, Isoflavonoides et Néoflavonoides.

Les flavonoïdes se divisent en plusieurs classes : flavanols, flavanones, flavanonols, flavones et flavonols (Schéma 02) . Les flavonols et flavones ont une structure plane grâce à une double liaison dans le cycle central. Ils portent des groupements hydroxyles souvent modifiés. Dans les plantes, ils existent surtout sous forme de glycosides, parfois d'aglycones. Les anthocyanidines sont une forme particulière sous forme de sels (Nijveldt et al., 2001).

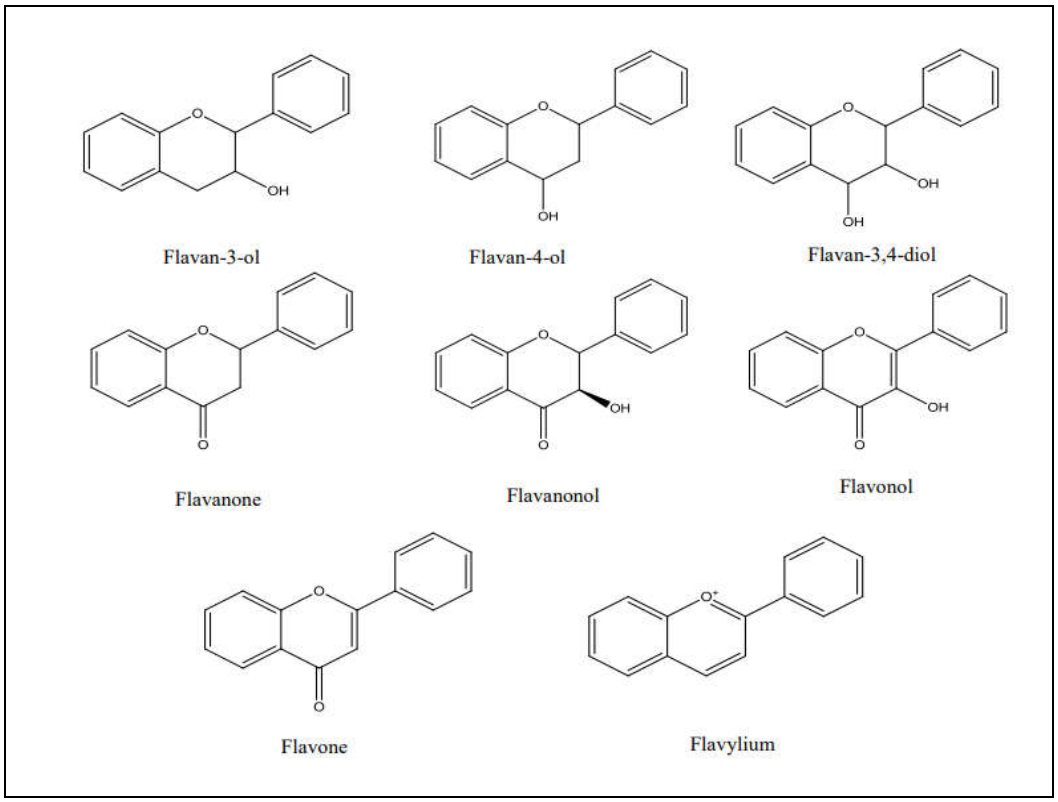


Schéma 02. différentes classes des flavonoides.

5.2.1. Les anthocyanidines

Les anthocyanidines sont une sous-classe de flavonoïdes, caractérisées par une charge positive sur l'oxygène du cycle central, délocalisée par effet mésomère. Ce sont des pigments naturels dérivés de l'ion flavylium, présents dans les feuilles, pétales et fruits comme la myrtille, la cerise ou la prune (Groot et al., 1998). Elles protègent les plantes des rayons UV. Sous forme glycosylée, appelées anthocyanes, elles comptent plus de 540 pigments connus (Holton et al., 1995). Les plus communes sont la cyanidine, delphinidine, pétunidine et malvidine.

5.2.2. Les chalcones et les aurones

Parmi les flavonoïdes mineurs, on trouve les chalcones et les aurones (Schéma 03). Les aurones, isomères des flavones, donnent une couleur jaune vif aux plantes (Davies et al., 2009).

Les chalcones sont des cétones aromatiques linéaires avec deux cycles reliés par une chaîne à trois carbones. Elles possèdent diverses activités biologiques : antibactérienne, anti-inflammatoire, antitumorale et antimutagène (Zwergel et al., 2012 ; Biswas et al., 1981 ; Won et al., 2005 ; Mukherjee et al., 2001).

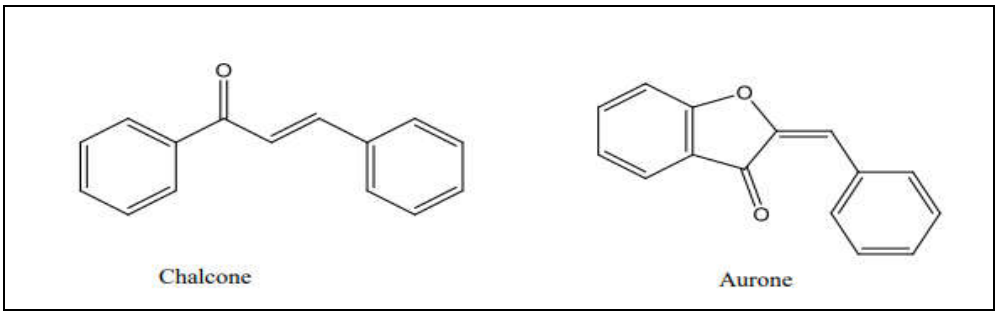


Schéma 03. structure chimique de Chalcone et Aurone .

5.3 Les tanins

Les tanins sont un groupe spécifique de composés phénoliques, distincts par leurs propriétés chimiques et biologiques. Ils sont largement présents dans les plantes et jouent un rôle clé dans la défense contre les prédateurs, agissant notamment comme pesticides naturels, tout en favorisant la croissance végétale (Modzelewska et al., 2006).

Selon leur structure, les tanins se classent en quatre types principaux : proanthocyanidines (tanins condensés), tanins hydrolysables, tanins complexes et phlorotannins.

- **Tanins condensés** : polymères non hydrolysables dérivés des flavan-3-ols, liés par des liaisons carbone-carbone, avec un poids moléculaire entre 3 000 et 30 000. La procyanidine A1 est un dimère typique (Haslam et al., 1989).
- **Tanins hydrolysables** : composés polyphénoliques formés d'acides phénoliques liés à un sucre par liaison ester, solubles et décomposables dans l'eau, avec un poids moléculaire de 500 à plus de 3 000 (Serrano et al., 2009)

5.4 Les terpènes

Les terpènes, ou terpénoïdes, sont la famille la plus diverse de composés naturels, classés selon leur nombre d'unités isoprène (mono-, di-, tri-, tétra-, sesquiterpènes) (Mayuri Iyer et al., 2023). Principalement issus des plantes, ils composent la majorité des huiles essentielles, présents dans le thé, thym, cannabis, sauge espagnole et agrumes (Isis Oliveira Menezes et al., 2021). Ils possèdent des propriétés thérapeutiques variées : activité antiplasmodiale, antivirale (notamment les monoterpènes), anticancéreuse et antidiabétique (Henri Lowe et al., 2024).

5.5 Les saponines (saponosides)

Les saponines sont des métabolites secondaires répandus dans les plantes. Leur nom vient du latin *sapo* (savon), dû à leur capacité à produire de la mousse en milieu aqueux. Elles sont constituées d'une chaîne glucidique liée à une aglycone stéroïde ou triterpénique, conférant des propriétés tensioactives (Stéphane Laval et al., 2021).

Elles ont de nombreuses activités biologiques, notamment immunostimulantes (Guy Beddos Kougan Nkwokap, 2010), adjuvantes pour vaccins, hypoglycémiantes (Ghoch et al., 2020) et anti-inflammatoires (Ghezala Gaidi, 2002). Ces molécules sont très étudiées en médecine traditionnelle et en pharmacologie moderne.

Chapitre 02

Plantes médicinales sélectionnées dans la recherche

I. La famille Astéracées

Les Astéracées, famille majeure des plantes à fleurs, comptent plus de 25 000 espèces réparties en 1 620 genres. Le genre *Silybum*, originaire du Moyen-Orient, de la péninsule arabique, d'Afrique du Nord et d'Europe, comprend deux espèces proches : *S. marianum* (chardon-Marie) aux feuilles panachées épineuses, et *S. eburneum* aux feuilles vertes uniformes. Ces plantes herbacées, annuelles ou bisannuelles, peuvent atteindre 3 m de hauteur et produisent des capitules pourpres ou blancs entre juin et septembre, ainsi que des graines avec un pappus soyeux.

S. marianum, caractérisé par ses grandes feuilles (50-60 cm) et ses capitules rouge-violet, produit jusqu'à 6 350 graines par plante, viables jusqu'à 9 ans (Ana Paula et al., 2023). Ses parties comestibles sont utilisées dans des plats traditionnels méditerranéens, comme les salades italiennes ou la « Bsissa » tunisienne.

Les graines, riches en huile (11,7–29,7 %), protéines (20–25 %), fibres et composés bioactifs (antioxydants, antimicrobiens), sont valorisées en médecine pour traiter les maladies hépatiques grâce à la silymarine, et en industrie pharmaceutique. Adaptée aux milieux difficiles, *S. marianum* représente une ressource agroalimentaire et économique prometteuse (Fatiha Brahmi et al., 2020).

1- *Silybum marianum*

Le chardon-Marie (*Silybum marianum*) est une plante médicinale de la famille des Astéracées, largement répandue dans le Bassin méditerranéen, ainsi qu'en Amérique du Nord (Canada, Mexique), Australie et Afrique du Sud. En Algérie, elle est commune dans les hauts plateaux, les champs, au bord des routes, dans le sud de l'Atlas saharien et le Tell. Reconnaissable à ses feuilles épineuses et ses fleurs violettes-mauves de 3 à 8 cm, cette plante atteint environ 1,50 m de hauteur et prospère dans le sud de l'Europe, le nord de l'Afrique et l'Asie occidentale (Figure 1).

2- Classification botanique

La classification du chardon marie selon Deysson.G, (1979) ,est comme suit :

Règne	Plantea
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliophyta
Ordre	Asterales
Famille	Asteraceae
Sous- famille	Tubuliflores
Genre	Silybum
Espéce	*Silybum marianumL.Gaerthn*

Les connaissances traditionnelles des herboristes soulignent davantage l'efficacité du chardon-Marie. De nos jours, il est couramment employé en Occident pour traiter des troubles hépatiques variés, témoignant ainsi de sa place importante dans la médecine traditionnelle et moderne.



Figure 01. chardon mari (L. Allouache, Tebessa 2025)



Figure 02. différent parties de chardon marie (*Silybum marianum*). https://www.webteb.com/article

3- Description botanique

Cette plante peut atteindre 1,50 m de hauteur et se distingue par ses grandes feuilles vertes marbrées de blanc, disposées en rosette, et ses fleurs violettes au rose prononcé, qui s'épanouissent de mai à août. Traditionnellement, les feuilles et boutons du chardon-Marie étaient utilisés en cuisine. Ses fruits sont des akènes lisses, brillants, de 6 à 7 mm, de couleur gris pâle à brun (Elizabeth A et al., 2020).

4- Métabolites secondaires principaux et maladies

- *Silybum marianum* (chardon-Marie), plante de la famille des Astéracées, est connue pour ses effets hépatoprotecteurs, liés au complexe de flavonolignanes appelé silymarine.

- **Silybine (silibinine)** : principal actif, elle stabilise les membranes des hépatocytes, bloque l'entrée des toxines et stimule la régénération du foie grâce à un puissant effet antioxydant. Elle réduit aussi la fibrose en inhibant les cytokines pro-inflammatoires (Mehdi Shahsavan et al., 2021 ; Ajay et al., 2009).
- **Silychristine et silydianine** : renforcent l'effet antioxydant et anti-inflammatoire de la silybine, protègent l'ADN et modulent les enzymes détoxifiantes (Abdul Qadir, 2021).
- **Taxifoline (dihydroquercétine)** : flavonoïde antioxydant et anti-fibrotique, potentialise la silymarine en neutralisant les radicaux libres et en inhibant la peroxydation lipidique (Stephen J Polyak et al., 2014).
- **Acides gras (ex. acide linoléique)** : améliorent la biodisponibilité des composés lipophiles comme la silymarine et protègent les membranes cellulaires (Dekock Camille, 2018).

Tableau 02. Tableau de quelque composants chimique chez le chardon marie et son rol bioactif fait

Composés	Propriétés	Roles
Flavonoliganes : Silibinine (50–70 %), Silychristine, Silydianine, Is	Antioxydant	- Piégeage des radicaux libres et chélation des métaux lourds

osilibinine.		
Flavonoides, Quercétol, Taxifoline	Protectionvasculaire	- Réduction du stress oxydatif dans les vaisseaux sanguins (prévention des maladies coronariennes
Acides gras et phytostéroles		- Stabilisationdesmembranescellulaires Contribuent à l'intégrité des hépatocytes. - Modulationdumétabolismelipidique : Réduction du LDL (« mauvais cholestérol »).
Silymarine	Hépatoprotection Antioxydant puissant Détoxification	Neutralise les radicaux libres et inhibe la peroxydation lipidique des membranes des hépatocytes (cellules du foie). Augmente les niveaux de **glutathion** (principal antioxydant du foie) et inhibe la liaison des toxines (ex : phalloïdine des amanites) aux récepteurs hépatiques. Augmente les niveaux de **glutathion** (principal antioxydant du foie) et inhibe la liaison des toxines (ex : phalloïdine des amanites) aux récepteurs hépatiques.
	Anti-inflammatoire Antifibrotique Effet anticancéreux	Réduit la production de collagène et prévient la fibrose hépatique (études chez le rat). Inhibe la prolifération cellulaire et induit l'apoptose dans certains cancers (foie, prostate).

II. La famille Boraginaceae

Les Boraginaceae, famille d'Angiospermes, comprennent environ 1 600 espèces réparties en 90 à 110 genres, incluant herbes, arbustes et arbres (Hartmut H. Hihger et al., 2016). Leurs feuilles simples, alternes, sont rugueuses du fait de poils rigides, avec des cristaux d'oxalate de calcium caractéristiques. Les fleurs hermaphrodites ont un calice imbriqué et une corolle tubulée divisée en cinq lobes avec des écailles ou poils centraux, typiques de cette famille (Quézel et Santa, 1962).

Ces plantes produisent divers métabolites secondaires aux applications pharmacologiques, bien que certains composés toxiques doivent être maîtrisés.

1- *Borago officinalis* (La bourrache)

La bourrache est une plante herbacée d'environ 50 cm, à tiges creuses et ramifiées, couvertes de poils rudes. Ses feuilles ovales sont rugueuses, et ses fleurs bleu vif entourent un faisceau d'anthères noires (Devechet Tewari et al., 2019).

Utilisée en médecine traditionnelle, elle traite blessures, brûlures, maladies cutanées, douleurs diverses, fièvre, infections, et hypotension. Ses propriétés incluent effets antispasmodiques, antibactériens, antihelminthiques, antihémorragiques, antiseptiques et diurétiques (Karimi et al., 2017 ; Ajay B. Jadhao et al., 2024). Cependant, la présence possible d'alcaloïdes pyrrolizidiniques toxiques nécessite une utilisation prudente (Sofi Sante, 1993).



Figure 03. La plante de *Borago Officinallis* https://janoubia.com



Figure 04. La plante de *Borago Officinallis*. https://janoubia.com

2- Classification botanique

Appartient à la classe des Angiospermes, à la sous-classe des Dicotylédones et à la famille des Boraginaceae (Boraginacées)(Suzon Kauffmann 2024).

Tableau 03. Classification botanique de la Bourrache(*Borago Officinalis* L). (Griffiths et al, 1996).

Taxon	Nom scientifique
Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Superdivision	Spermatophyta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Asteridae
Ordre	Lamiales
Famille	Boraginaceae
Genre	BoragoL .
Espèce	*Borago Officinalis* L.

3- Origines et aire géographique

La bourrache est originaire principalement du bassin méditerranéen oriental (Zemouri et al., 2014). Elle est présente dans toute l'Europe (Espagne, Italie, Royaume-Uni, Allemagne), en Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie), en Asie occidentale, ainsi qu'en Amérique du Nord et du Sud et en Australie (René de Maire, 1964).

3.1 Nomenclature

- Arabe : lessan el thour, bouchnefi, bouchnek, abou krich, hemhem
- Anglais : Borago
- Français : Bourrache

3.2 En Algérie

La bourrache colonise surtout le nord du pays, notamment les zones côtières et sub-côtières du Tell atlasien (Kabylie, Mitidja, Ouarsenis), où elle bénéficie d'hivers humides et d'étés secs. Elle est aussi présente sur les Hauts Plateaux dans des zones avec assez d'humidité hivernale, souvent près de cultures irriguées ou points d'eau temporaires. On la trouve dans les jardins familiaux, friches agricoles et autour des villes comme Alger, Oran ou Constantine, et plus généralement dans tout le Tell.

4- Constituants, métabolites secondaires et actifs de la bourrache

Borago officinalis possède une composition biochimique riche en métabolites secondaires aux rôles écologiques et pharmacologiques (Ruaa Mohammed Ibrahim et al., 2023).

Elle contient 11 % de mucilage, composé de glucose, galactose et arabinose (Mohammad Abu Bin Nyeem et al., 2017). Ses tiges et feuilles renferment mucilages, flavonoïdes, tanins, hétérosides cyanogénétiques et alcaloïdes pyrrolizidiniques toxiques (Sophie Sonte, 1993).

Les fleurs sont riches en acide silicique, galacto-arabinoglucane (mucilage neutre) et dérivés flavoniques (anthocyanidols). Les parties aériennes contiennent aussi des acides phénoliques, comme l'acide rosmarinique et chlorogénique (Svetlana Lyachenco et al., 2021).

Les graines fournissent une huile riche en acides gras (palmitique, oléique, linolénique, γ-linolénique, arachidonique), efficace contre l'eczéma atopique et l'arthrite rhumatoïde (A.J. Dijkstra, 2016).

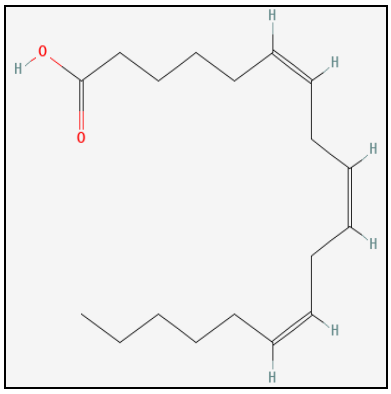


Schéma 04. structure chimique d'acide gamma linolénique d'(AGL).Source: pubchem.

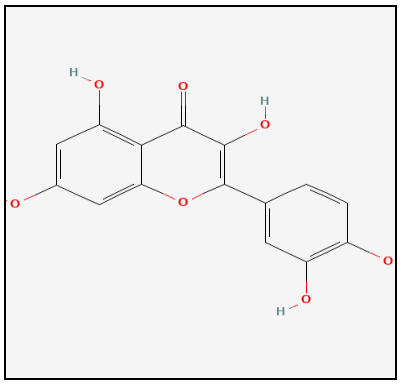


Schéma 05. structure chimique de quercitrine. Source:PubChem

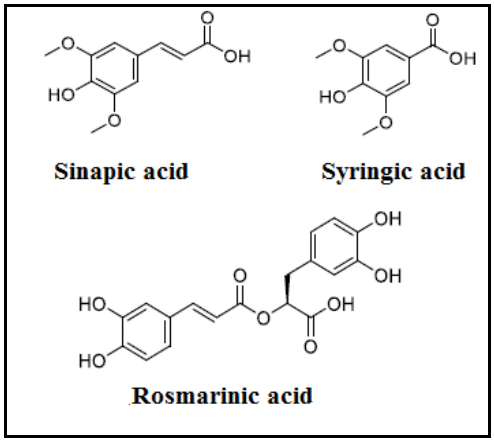


Schéma 06. Quelques acides phénoliques chez la bourrache.

III. Famille des Scrophulariaceae

La famille des Scrophulariaceae comprend environ 190 genres et 4 000 espèces, surtout présentes dans les régions tempérées de l'hémisphère nord (Cronquist et al., 1981). Parmi les genres importants figurent *Mimulus*, *Penstemon*, *Digitalis*, *Veronica* et *Verbascum* (Frezza et al., 2019).

Les plantes du genre *Verbascum* sont riches en saponines et flavonoïdes, utilisés en médecine traditionnelle. Les feuilles et fleurs de certaines espèces soignent les maladies respiratoires comme la toux, la bronchite, l'asthme et la tuberculose (Shakeri et al., 2015 ; Tali et al., 2004).

Ces espèces poussent principalement en Méditerranée, dans divers milieux (matorrals, steppes, plaines, montagnes) et s'adaptent à plusieurs bioclimats, de l'aride au humide. Elles

sont présentes dans presque toutes les régions biogéographiques d'Algérie, sauf le Sahara (Fennane et al., 2007).

1- *Verbascum sinuatum*

Verbascum sinuatum (Molène) est une plante herbacée de 50 à 200 cm, avec tige dressée couverte de trichomes. Les feuilles alternes sont entières et dentelées, formant en hiver une rosette de 30-50 cm à la base. Au printemps, la tige se développe, portant des fleurs jaunes de 15-30 mm de diamètre avec cinq étamines (Aiche-Iratni et al., 2022 ; Duman et al., 2021).

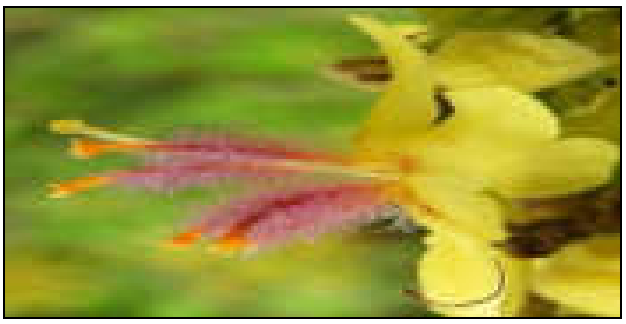
C'est une plante bisannuelle qui fleurit du printemps à l'été, généralement de fin mai à août (Bretzel et al., 2009).



Figure 05. *Verbascum sinuatum* (inflorescence). 05.07.2020. Photo de Trajche Dimitrovski.



A



B


C



D

Figure 06. Les différentes parties de *Verbascum sinuatum*L. (DANE et YILMAZ,2009 ; JARADAT et al.,2015).

A : Feuilles B : Etamines C : Fleurs D : Fruits

2- Classification botanique

La classification systématique de *Verbascum sinuatum* est comme suit. Selon (SOTOODEH, 2015).

Super-embranchement	Spermatophyta
Embranchement	Angiospermae
Classe	Eudicotyledonae
Sous-classe	Asteridae
Ordre	Lamiales
Famille	Scrophulariaceae
Tribu	Verbasceae
Genre	Verbascum
Espèce	*Verbascum sinuatum* L.

3- Description botanique

Verbascum sinuatum L. est largement utilisé en médecine traditionnelle. Les feuilles, racines et fleurs sont les parties médicinales principales (Daoudi et al., 2015-a). Cette plante traite diverses affections rhumatismales, dermatologiques et respiratoires (Daoudi et al., 2015-b). La racine sert à soigner conjonctivites et cataracte (d'où son nom arabe « Maslahndar »), les feuilles sont appliquées en externe contre boutons et vers (Bellakhdar, 1997). Une

macération de racines avec des graines de pois chiche est utilisée pour la fièvre typhoïde (Benkhnigue et al., 2010).

4- Métabolites secondaires principaux

Le genre *Verbascum* contient de nombreux composés bioactifs. Les polyphénols sont reconnus pour leurs propriétés antioxydantes, antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antidiabétiques, neuroprotectrices, et anticancérigènes (Rajha et al., 2022 ; Yoshioka et al., 2022).

4.1 Flavonoïdes

Les flavonoïdes, la classe la plus répandue des polyphénols, comprennent environ 5 000 composés variés, répartis en six catégories : flavonols, flavones, isoflavones, flavanones, flavanols et anthocyanes (Arora et al., 2019). Ils possèdent une structure commune, le phénylbenzopyrane (C6-C3-C6), formée de deux noyaux aromatiques reliés par un pont à trois carbones (Aron and Kennedy, 2008) (Figure 1).

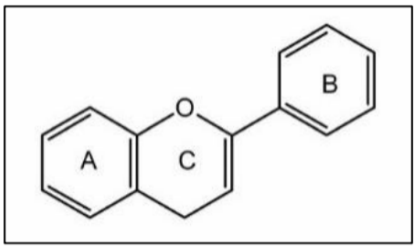


Schéma 07. Structure des flavonoïdes

A, B : Noyaux aromatiques ; C : Noyau hétérocyclique

4.2 Les composés terpéniques

Les terpénoïdes, représentant la plus grande classe de métabolites secondaires, sont des composés hydrophobes dérivés de l'isoprène (unités de 5 atomes de carbone) et synthétisés à partir de l'acétyl-CoA**.** Parmi eux, les iridoïdes et les saponisides constituent les principaux composés terpéniques identifiés dans le genre *Verbascum* (Bianco et al., 1980).

4.3 Les alcaloïdes

Les alcaloïdes dérivés de la spermine sont les plus couramment rencontrés au sein du genre Verbascum. Ils se caractérisent généralement par une structure à squelette

macrocyclique. Ces composés possèdent un ou plusieurs substituants, localisés soit sur un atome d'azote, soit sur un atome de carbone de l'anneau (BAKKALI, 1997).

4.4 L'huile essentielle

Les huiles essentielles de *V. sinuatum* L, contient du limonène, du D-fenchone, le 1,8-cinéole, le β caryophyllène, les α-humulène, α-pinène et de l'oxyde de piperitenone ; cette myriade de principes actifs peut être responsable d'une forte activité antioxydante et biologique (Karamian et Ghasemlou, 2013) (Karamian et al.. 2013).

Tableau 04. Constituants majeurs de genre *Verbascum* (BRADLEY, 2006).

Classe	Composés
Irioides glycosides	aucubin; catalpol; 6-xylosylaucubin; 6-xylosylcatalpol; 6-(4" pcoumaroyl)-xylosylaucubin (nommé phlomoide); iridoidester glycoside-nommé specioside
Flavonoïdes	tamarixetin 7-rutinoside (prédominant); tamarixetin 7-glucoside; apigenin, luteoliVn - 7-glucosides; diosmin; chrysoeriol; eriodictyol; kaempferol; quercetin; rutin
Phenylethanoid glycosides	verbascoside (acteoside); traces de forsythoside B (verbascoside 6'-apioside)
Saponines tri terpène	verbascosaponin; verbascosaponin A; verbascosaponin B; desrhamnosyl verbascosaponin
Polysaccharides	Arabinogalactan- β-1,6-linked galactan backbone; arabinogalactan; xyloglucan
Acides phénoliques	vanillic, *p*-hydroxybenzoic, p-coumaric, ferulic, protocatechuic et *p*hydroxycinnamic acids; *p*-coumaric acide glucoside
Autres constituants	phytosterol glycosides; digiprolactone; acides gras .

IV. Famille des Lamiaceae

Rosmarinus officinalis L. (romarin) est une plante méditerranéenne de la famille des Lamiacées, utilisée comme épice, plante médicinale et conservateur alimentaire (Al Sereiti et

al., 1999). Elle présente un potentiel thérapeutique, notamment contre la maladie d'Alzheimer (Seibel et al., 2021).

En Algérie, le romarin pousse à l'état sauvage dans les zones côtières, les régions sèches et même au Sahara (Helal, 2010). Il est originaire du bassin méditerranéen, incluant Maroc, Algérie, Tunisie, Libye, France, Espagne, Portugal, Grèce, Turquie et Italie (Raphaelle et al., 2018).

1- *Rosmarinus officinalis*

Le genre *Rosmarinus* comprend deux espèces méditerranéennes : *R. eriocalyx* et *R. officinalis*. Cette plante est un arbuste persistant, de 60 cm à 2 m de hauteur, pouvant vivre jusqu'à 30 ans. Sa tige est grisâtre, écailleuse et fissurée, avec des rameaux opposés tortueux et des nœuds espacés de 0,5 à 2 mm.

Les feuilles opposées sont coriaces, sessiles, linéaires (1,5 à 4,5 cm), avec des bords enroulés vers le bas. La face supérieure est vert foncé et glabre, la face inférieure blanche et tomenteuse, avec une nervure saillante et des poils glandulaires denses.

Le fruit est un tétrakène brun, et les fleurs sont bleu pâle, lilas ou blanchâtres, avec des petites taches violettes à l'intérieur (Besombes, 2008).



Figure 07. Une touffe de *Rosmarinus officinalis* L. (originale)

(N. Meguellati, Tebessa 2025)

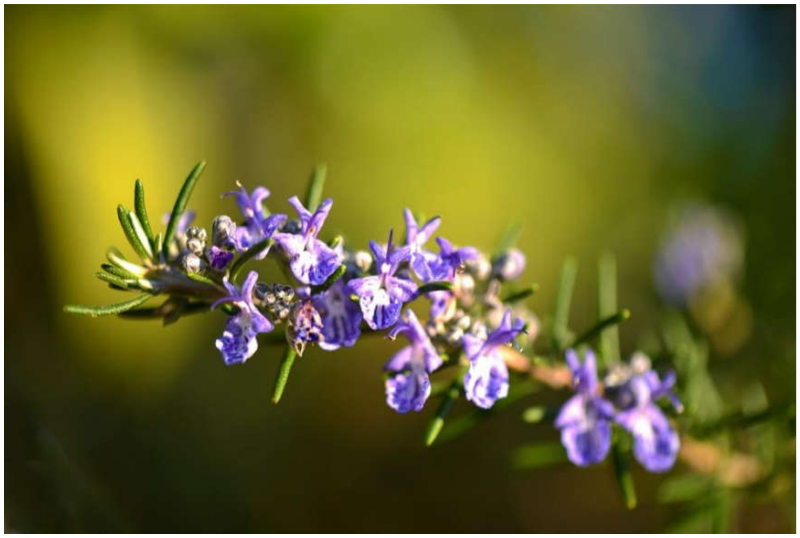


Figure 08. Fleurs et feuilles de *Rosmarinus officinalis* (Rosemary Blossoms Blue - Free photo on Pixabay).

2- Classification botanique

La classification systématique de *Rosmarinus officinalis* d'après (Schneider 2002).

Royaume	Plantae
Division	Trachéophyte
Sous-division	Spremathophytina
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Asteridae
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiacées
Genre	Rosmarinus
Espèce	*Rosmarinus officinalis*

3- Ethnobotanique du Romarin (*Rosmarinus officinalis*)

Le romarin peut s'utiliser sous diverses formes grâce à la solubilité de ses principes actifs dans l'eau, l'alcool, l'huile et le vinaigre (Wichtl et al., 2003).

3.1 Usage abdominal : Les feuilles, riches en huiles essentielles (HE), sont utilisées comme stomachique et carminatif pour traiter ballonnements, troubles digestifs et stimuler l'appétit (Maver et al., 2015).

3.2 Traitement des blessures : Les feuilles séchées, en applications liquides ou semi-solides, favorisent la cicatrisation en réduisant l'inflammation et en améliorant la régénération tissulaire (Wichtl et al., 2003).

3.3 Pathologies rhumatismales : Utilisé en externe sous forme d'huile ou pommade, le romarin soulage les rhumatismes (Chevallier, 2001).

3.4 Stimulant : Il améliore la mémoire et la concentration en stimulant la circulation cérébrale, soulage migraines et céphalées, et favorise la pousse des cheveux (Kompelly et al., 2019).

4- Métabolites secondaires principaux

La composition chimique varie selon le lieu et la période de récolte (Staub et al., 2013). Les feuilles contiennent résine, 8,4 % de tanins, et environ 1,5 % d'essence aromatique riche en pinène, camphène, bornéol, acétate de bornyle, cinéole et camphre (Beloued, 2005). Selon la Pharmacopée Européenne (11e éd.), les feuilles séchées doivent contenir au minimum :

- 3 % de dérivés hydroxycinnamiques totaux, exprimés en acide rosmarinique
- 12 mL/kg d'huile essentielle

Les principaux acides phénols identifiés dans les feuilles et sommités fleuries sont :

Tableau 05. Les principaux acides phénols de *rosmarinus officinalis*

Catégorie	Composé	Concentration moyenne (%)	Référence
Acides phénols	Acide rosmarinique	1,7 – 2,83	Laurent et al., 2016
	Acide caféique	Non précisée	-
	Acide chlorogénique	Non précisée	-
Diterpènes phénoliques	Acide carnosolique	≈ 0,35	Leplat, 2017
	Carnosol (picrosalvine)	Jusqu'à 4,6	Leplat, 2017
Triterpènes	Acide ursolique	2 – 4	-
	Dérivés acide ursolique	≈ 5	-
	Acide oléanolique	≈ 10	-

	α- et β-amyrines	Présents	-
Flavones méthylées	Lutéoline	Citée	-
	Genkwanine	Citée	-
Huile essentielle (monoterpènes)	α-pinène	3,48 – 27,1	Leplat, 2017
	1,8-cinéole	12,84 – 42,9	Leplat, 2017
	Camphre	10,22 – 31,4	Leplat, 2017
	Bornéol (libre, estérifié)	Citée	-
	Camphène	3,53 – 9,8	-

Chapitre 03

Maladies faisant l'objet de recherches

I. Introduction :

Les maladies du foie regroupent un ensemble d'affections variées pouvant entraîner une altération grave de la fonction hépatique. Parmi les plus courantes, on trouve la stéatose hépatique, l'hépatite virale, la cirrhose, et le cancer du foie. Ces pathologies résultent souvent de facteurs multiples tels que l'abus d'alcool, les infections virales, les troubles métaboliques ou encore l'exposition à certaines toxines (Friedman, 2003). Le foie joue un rôle essentiel dans la détoxification, la synthèse des protéines plasmatiques et la régulation du métabolisme, rendant son bon fonctionnement vital pour la santé globale.

Par ailleurs, la maladie d'Alzheimer est une maladie neurodégénérative progressive caractérisée par une perte cognitive et une altération des fonctions mnésiques. Elle représente la cause la plus fréquente de démence chez les personnes âgées et se manifeste par l'accumulation anormale de plaques amyloïdes et de dégénérescences neurofibrillaires dans le cerveau (Querfurth & LaFerla, 2010). Malgré des avancées importantes dans la compréhension de sa physiopathologie, les mécanismes exacts de la maladie restent encore partiellement élucidés.

II. Les maladies Du foie :

Une maladie hépatique correspond à toute altération pathologique perturbant les fonctions physiologiques du foie. Ces maladies représentent un enjeu sanitaire mondial majeur, causant près de 2 millions de décès par an. Les causes sont variées : facteurs de mode de vie, conditions médicales préexistantes, avec certains mécanismes encore mal compris. Le cancer du foie est particulièrement préoccupant, avec plus d'un million de cas estimés d'ici 2025 (George et al., 2025).

1- Le foie :

Organe le plus massif du corps humain, situé dans la région supérieure droite de la cavité abdominale (B. Clément, 2024). Fonctions principales : Métabolisme nutritionnel (stockage et distribution des glucides et lipides), Synthèse des protéines plasmatiques (albumine, facteurs de coagulation) (Flavien Bessaget et al., 2021), Élimination des toxines (détoxification), Sécrétion biliaire, essentielle à la digestion des lipides (C. Couinaud, 1957).

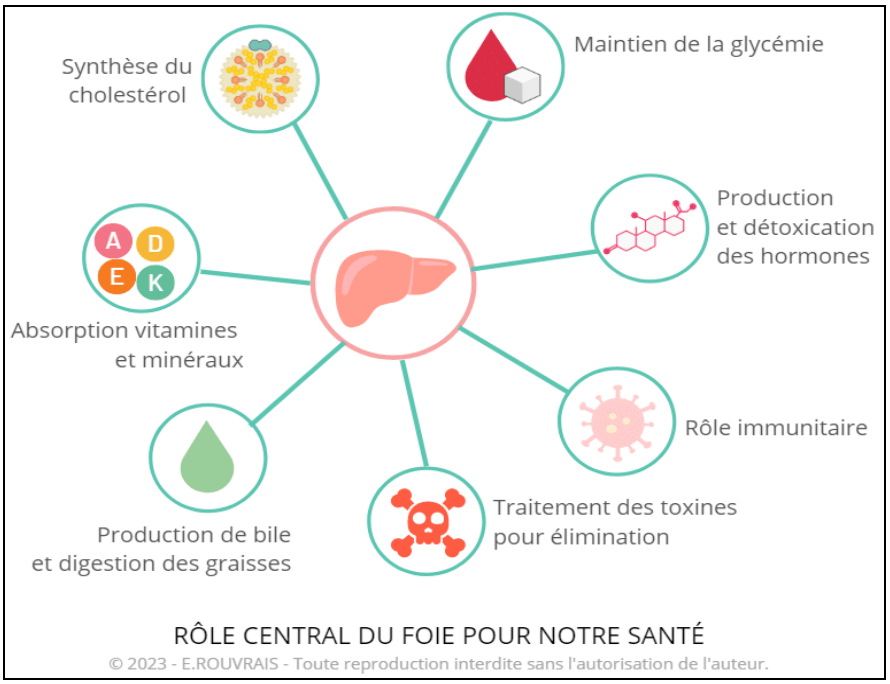


Figure 09. rôle central du foie pour notre santé

(**https://eliserouvrais.com/sante-hepatique/**).

1- Les différentes maladies du foie :

2.1 Hépatites virales :

L'inflammation du foie peut être causée par plusieurs facteurs, notamment une infection virale, la consommation d'alcool ou une stéatose hépatique. Parmi les principales formes d'hépatites virales, on distingue les hépatites A, B, C, D et E, chacune étant provoquée par un virus spécifique (Cheurfa et al., 2020).

2.1.1 Hépatites B (VHB) et C (VHC) :

Ces infections virales peuvent devenir chroniques et entraîner des complications graves telles que la fibrose, la cirrhose ou un carcinome hépatocellulaire (CHC) (Stéphane Chevaliez, 2024). Selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 254 millions de personnes sont porteuses du virus de l'hépatite B, tandis que 50 millions sont infectées par le virus de l'hépatite C (OMS, 2024).

2.2 Hépatites A et E :

Ces formes d'hépatites sont généralement aiguës et se transmettent principalement par voie oro-fécale. Elles guérissent souvent spontanément sans complications majeures (N. Kamar et al., 2017).

2- Enzymes clés dans les maladies du foie :

- **Alanine aminotransférase (ALT)** : enzyme hépatique spécifique, son élévation reflète la lésion des hépatocytes (Giannini et al., 2005).
- **Aspartate aminotransférase (AST)** : enzyme présente dans le foie et d'autres organes, son augmentation indique une atteinte hépatique, mais est moins spécifique que l'ALT (Kim et al., 2008).
- **Phosphatase alcaline (ALP)** : associée aux voies biliaires, son élévation signale une cholestase ou obstruction biliaire (Schmid et al., 2010).
- **Gamma-glutamyl transférase (GGT)** : marqueur de troubles biliaires et de toxicité hépatique, souvent augmentée en cas d'alcoolisme (Lee et al., 2012).
- **Lactate déshydrogénase (LDH)** : enzyme non spécifique, élevée lors de nécrose hépatique sévère (Mann et al., 2014).
- **Glutamate déshydrogénase (GLDH)** : enzyme mitochondriale, plus spécifique des lésions hépatiques graves (Taylor et al., 2013).
- **5'-Nucléotidase** : enzyme des cellules biliaires, son augmentation accompagne souvent celle de l'ALP (Jones et al., 2009).

n résume ces maladies selon le schéma suivant : **Figure 10**

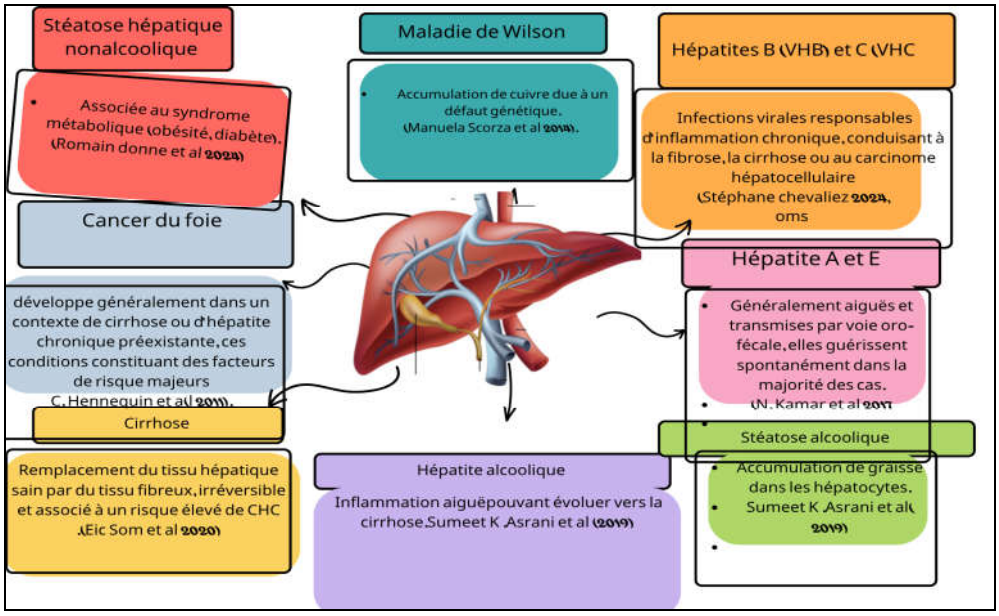


Figure 10. Les maladies de foie. (www.canva.com/design). Par Allouache L.

Parmi les hépatites virales, l'hépatite B est un enjeu majeur de santé publique, causant 1,4 million de décès annuels liés à la cirrhose et au cancer du foie (OMS, 2023). Le virus présente une chronicité élevée (5-10 % chez l'adulte) et se transmet par le sang, les fluides

biologiques et la voie materno-fœtale. Sa prévalence varie de faible à haute selon les régions : Afrique subsaharienne et Asie en haute endémicité, bassin méditerranéen en moyenne, et Europe du Nord/Ouest en faible.

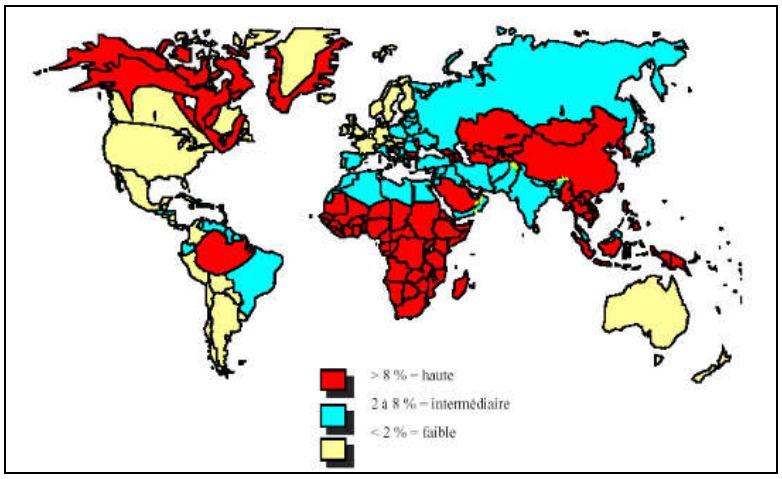


Figure 11. Epidimiologie d l'hépatite B dans le monde.(Nanelin Alice GUINGANÉ2021).

3- Description du virus de l'hépatite B (VHB) :

L'infection par le virus de l'hépatite B (VHB) cause une inflammation hépatique aiguë ou chronique (Malbos, 2020). Le VHB, virus à enveloppe de la famille des Hepadnaviridae, possède un génome d'ADN circulaire partiellement bicaténaire d'environ 3 200 paires de bases, responsable des lésions hépatiques variables (Locatelli & Testoni, 2017).

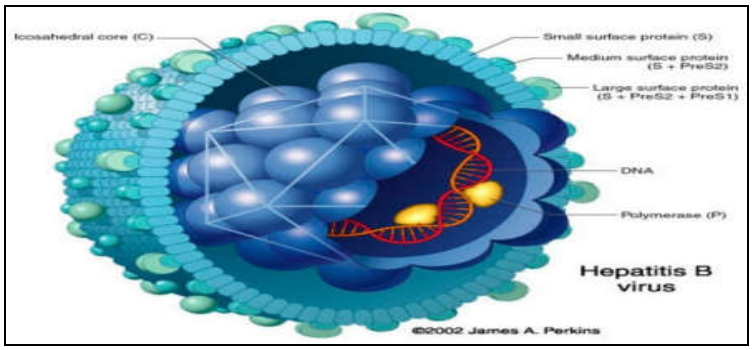


Figure 12. Représentation schématique du virus de l'hépatite.

http://untori2.crihan.fr/unspf/2010_Lille_Goffard_VHB/co/03_generalites.html

4- Cycle virale de l'hépatite B(VHB) :

Le VHB pénètre l'hépatocyte via le transporteur NTCP, libérant un ADN partiellement double brin qui, dans le noyau, est complété en ADN circulaire fermé (ADNccc), réservoir viral responsable de la chronicité (Villeret & Zoulim, 2020). L'ADNccc peut rester latent ou être transcrit en ARN prégénomique, puis répliqué par une polymérase virale pour produire de nouveaux virions, qui sont assemblés et libérés (Pollicino et al., 2006). Cette persistance complique l'élimination du virus.

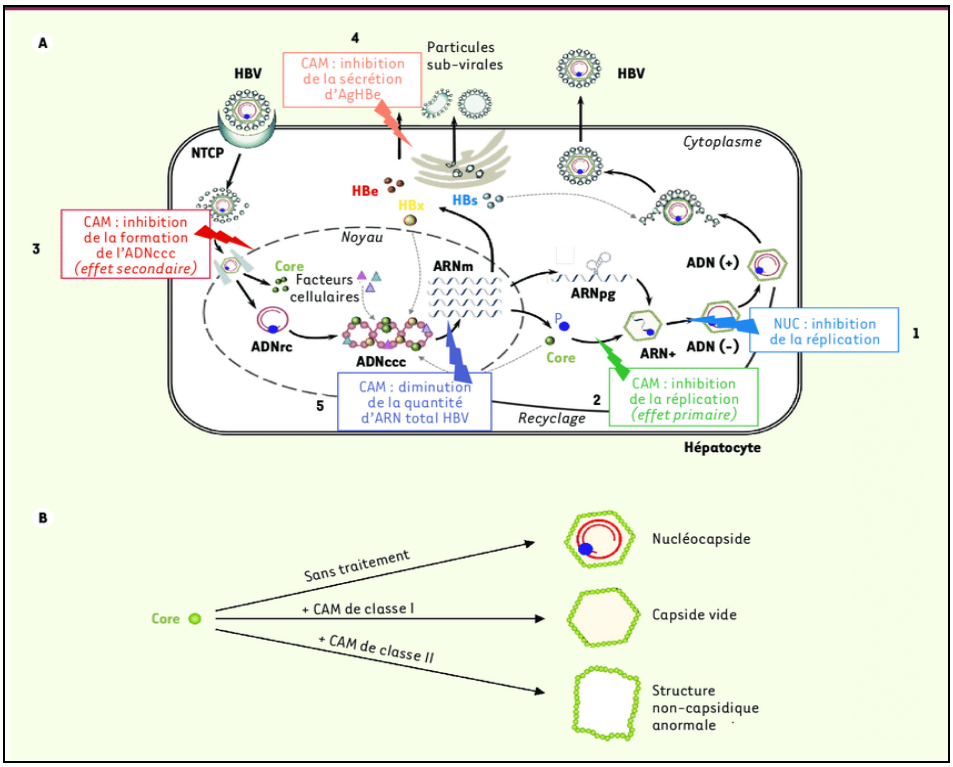


Figure 13. cycle virale de l'hépatite B.(Chabrolles Helene et al 2018).

5- Symptômes :

La plupart des personnes infectées par le VHB ne présentent pas de symptômes. Certains développent une hépatite aiguë avec jaunisse, urines foncées, fatigue, nausées, vomissements et douleurs abdominales (Safae Elkochri et al., 2018). Ces signes peuvent durer plusieurs semaines. Dans les cas graves, l'insuffisance hépatique fulminante peut être mortelle.

6- Traitement :

Pour l'hépatite aiguë, aucun médicament spécifique n'existe, seulement repos et hydratation (Doris Smith Suddarth et al., 2011). Pour l'hépatite chronique, des antiviraux comme le ténofovir ou l'entécavir ralentissent la maladie et doivent être pris à vie. Le pronostic dépend du pays : dans les pays pauvres, le cancer du foie est souvent détecté tardivement, tandis que dans les pays riches, la greffe ou la chimiothérapie prolongent la survie (Christophe Pasquier et al., 2024).

III. Les maladies d'Alzheimer :

1- Généralité :

La maladie d'Alzheimer (MA) est une priorité de santé publique mondiale reconnue par l'Organisation mondiale de la santé. Il s'agit de la maladie neurodégénérative la plus courante, avec un taux de mortalité élevé chez les adultes(Van Cauwenberghe et al.. 2016) (El Kadmiri et al.. 2018), et elle est de plus en plus répandue dans les populations vieillissantes du monde entier (Mucke, 2009).

2- La cause de la maladie :

La maladie d'Alzheimer est causée par le dépôt de plaques β-amyloïdes, l'hyperphosphorylation de Tau, la neuroinflammation, le dysfonctionnement mitochondrial, autophagique et le stress oxydatif (Stelzmann et al., 1995). Aβ et Tau provoquent un stress du réticulum endoplasmique, perturbant la dégradation des protéines, ce qui cause dysfonction synaptique et neurodégénérescence (Sprenkle et al., 2017 ; Richardson et al., 2015).

3- Physiopathologie :

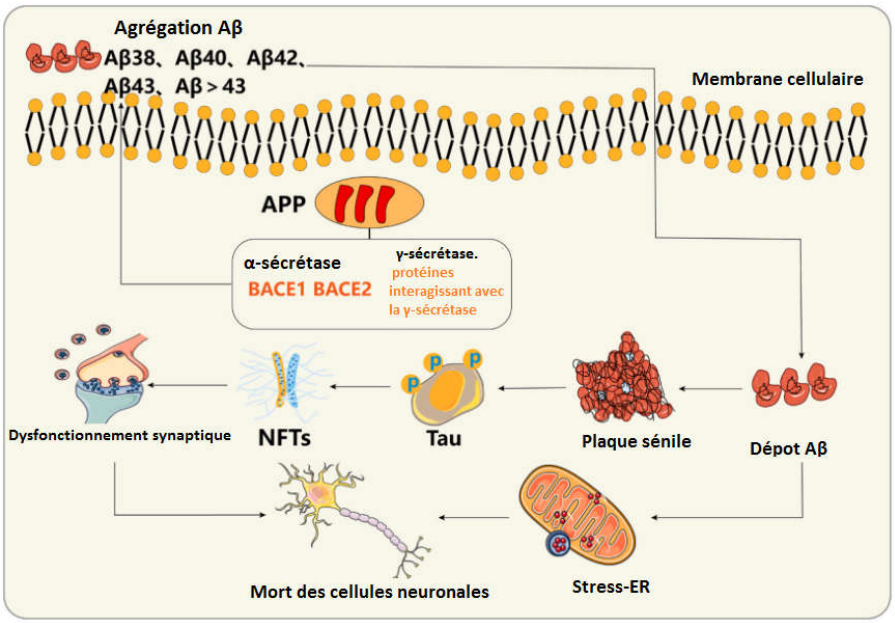


Figure 14. Rôle des dépôts d'Aβ dans la MA (J. Liu et al.. 2023).

L'Aβ est produite par le clivage de la protéine précurseur amyloïde (APP) via l'α- et la γ-sécrétase. Son accumulation déséquilibrée entraîne la formation de plaques séniles, la phosphorylation et l'agrégation de la protéine Tau, conduisant à des enchevêtrements neurofibrillaires (ENF), à la perte neuronale et à un dysfonctionnement synaptique. De plus, le dépôt anormal d'Aβ cause un dysfonctionnement mitochondrial, provoque un stress du réticulum endoplasmique (RE) et aboutit à la mort des neurones (J. Liu et al., 2023).

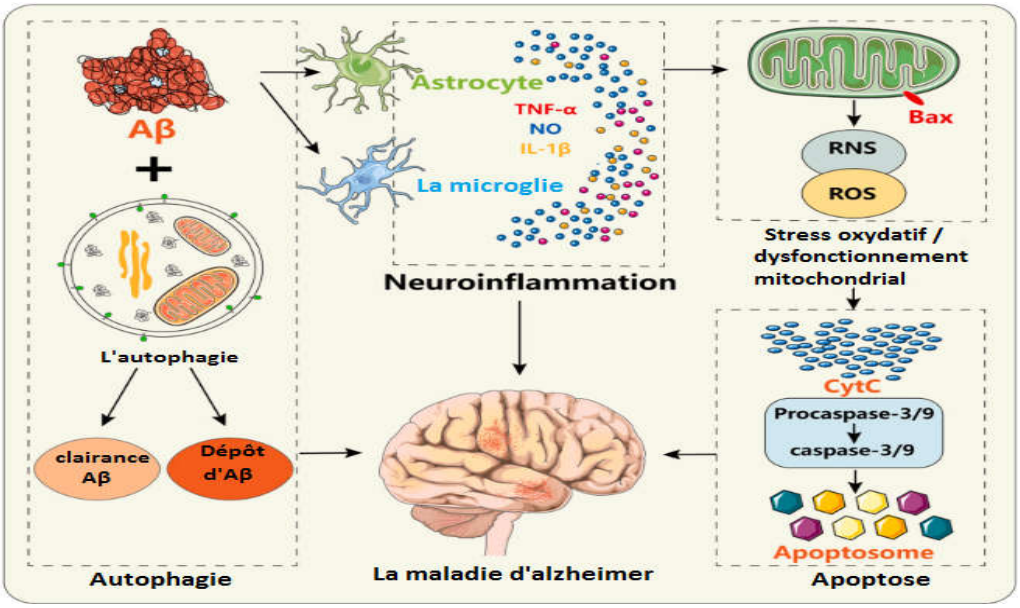


Figure 15. Représentation schématique de l'autophagie, de la neuroinflammation, du stress oxydatif, du dysfonctionnement mitochondrial et de l'apoptose dans la maladie d'Alzheimer (J. Liu et al.. 2023).

L'autophagie modérée facilite la dégradation du peptide β-amyloïde (Aβ) et atténue la maladie d'Alzheimer, tandis qu'une autophagie excessive empêche sa clairance et endommage les neurones. L'accumulation d'Aβ active astrocytes et microglies, qui libèrent des cytokines pro-inflammatoires et du NO, déclenchant l'apoptose. Le dysfonctionnement mitochondrial génère des ROS et RNS, aggravant la mort neuronale et la progression de la maladie (J. Liu et al., 2023).

4- Enzymes clés dans la maladie d'Alzheimer (Hasselmo et al., 2011)

- **Acétylcholinestérase (AChE)** : dégrade l'acétylcholine, neurotransmetteur essentiel à la mémoire. Sa diminution entraîne des troubles cognitifs (Vassar et al., 2009).
- **Bêta-sécrétase (BACE1)** : clive la protéine précurseur amyloïde (APP) en peptides Aβ, responsables des plaques amyloïdes (Zhao et al., 2015).
- **Gamma-sécrétase** : participe aussi au clivage de l'APP, favorisant l'accumulation d'Aβ (López-Posadas et al., 2010).
- **Protéine kinase C (PKC)** : impliquée dans la signalisation neuronale, son dysfonctionnement affecte les fonctions cognitives (Chen et al., 2018).
- **Cyclooxygénase-2 (COX-2)** : enzyme inflammatoire accrue dans les plaques amyloïdes (Zhu et al., 2019).

- **Sirtuines (SIRT1, SIRT2)** : régulent la réponse au stress et l'inflammation, protègent contre les protéines mal repliées (Vahid et al., 2016).
- **Cathepsines** : enzymes lysosomales dégradant les protéines, dont l'activité perturbée favorise l'accumulation toxique (De Oliveira et al., 2017).

5- Les symptômes :

Les symptômes de la maladie d'Alzheimer comprennent des troubles cognitifs, des pertes de mémoire et des troubles des fonctions exécutives. L'âge, la génétique et les antécédents familiaux sont considérés comme des facteurs de risque de la maladie d'Alzheimer. (J. Liu et al.. 2023).

Tableau 06. Prévalence des symptômes comportementaux et psychologiques selon (Finkel, 1998).

Symptômes	Fréquence (de patients)
Délires	20 à 73 %
Troubles d'identification	23 à 50 %
Hallucinations	15 à 49 %
Dépression	80 %
Manies	3 à 15 %
Changement de personnalité	90 %
Troubles du comportement	50 %
Agressivité	20 %

6- Le traitement de la maladie d'Alzheimer (MA) :

Aucun traitement curatif n'est disponible à ce jour. Quatre médicaments permettent toutefois de ralentir la progression de la MA : trois inhibiteurs de l'acétylcholinestérase (Aricept® [donepezil], Reminyl® [galantamine], Exelon® [rivastigmine]) et la mémantine (Ebixa®), antagoniste des récepteurs NMDA.

6.1 Les inhibiteurs de l'acétylcholinestérase :

L'hypothèse cholinergique de la MA s'est appuyée sur le déficit en acétylcholine lié à des troubles cognitifs (Goetz, 2011). La tacrine, premier inhibiteur approuvé en 1993, fut retirée pour toxicité hépatique. Ses successeurs, mieux tolérés (donepezil, rivastigmine, galantamine), ont été déremboursés en 2018 pour efficacité limitée..

6.2 Les antagonistes des récepteurs NMDA :

La mémantine bloque modérément les récepteurs NMDA, protégeant les neurones de l'excitotoxicité glutamatergique. Son AMM repose sur des études montrant une amélioration cognitive (Winblad & Poritis, 1999). Son mécanisme reste partiel et ses effets secondaires sont rares, similaires au placebo (Kishi et al., 2017).

6.3 Les autres traitements :

Plus de 2357 essais cliniques ont été enregistrés depuis 2000, avec 697 en cours, surtout aux États-Unis et en Europe. Plus de 150 laboratoires développent actuellement une centaine de molécules ciblant notamment l'accumulation des peptides amyloïdes β et la phosphorylation des protéines TAU. Toutefois, les nombreux échecs récents ont remis en question les hypothèses biologiques dominantes et conduit certaines entreprises pharmaceutiques à se désengager (Bjornevoll et al., 2020).

Chapitre 04

Les enzymes

I. Les enzymes :

Les enzymes, catalyseurs biologiques essentiels, régissent l'immense diversité de réactions biochimiques au sein des cellules de tous les êtres vivants (humains, animaux, plantes, microbes). Indispensables à la vie, elles sont largement utilisées dans l'industrie alimentaire et pharmaceutique (Selim et al 2021) . Elle accélère une réaction biochimique spécifique en se liant à un substrat via son site actif, réduisant l'énergie nécessaire à la transformation (digestion, synthèse, etc), (Frédéric Elie 2022).

L'activité catalytique repose sur des interactions multiples avec d'autres molécules biologiques qui sont propres à chaque enzyme. Comparées aux catalyseurs chimiques, les enzymes sont capables d'amener plus rapidement une réaction à sa position d'équilibre.(Jean-Pierre sine, 2010). Elle est utilisée en médecine, agroalimentaire, et biotechnologies.

II. Importance biologique :

Indispensables à la vie, elles permettent des réactions rapides à des conditions physiologiques (température, pH doux). Exemples : respiration cellulaire (ATP synthase), digestion (amylase), synthèse d'ADN (ADN polymérase). (SeanMoran, 2018)

1- Rôles des Enzymes :

- **Catalyse des réactions :** Transforment des substrats en produits en millisecondes (ex. : catalase décompose 5 millions de molécules de H2 O2 par seconde).
- **Spécificité :** Modèle clé-serrure (complémentarité stérique) et ajustement induit (flexibilité du site actif).
- **Régulation :** Contrôle par inhibition compétitive/allostérique, modification post-traductionnelle (phosphorylation).
- **Métabolisme :** Anabolisme (synthèse de molécules, ex. : ADN polymérase) et catabolisme (dégradation, ex. : lipases).(Jean-Pierre Sine).

2- Structure des Enzymes :

Les enzymes sont principalement constituées de chaînes d'acides aminés, organisées en une structure tridimensionnelle complexe. Cette structure détermine leur spécificité et leur efficacité catalytique. La structure des enzymes peut être décomposée en quatre niveaux :

2.1 Structure Primaire : La séquence linéaire des acides aminés qui constitue la chaîne polypeptidique de l'enzyme. Cette séquence est codée par l'ADN et est cruciale pour la

fonction de l'enzyme. (ex. : mutation dans la phénylalanine hydroxylase → phénylcétonurie). (Figure 05)

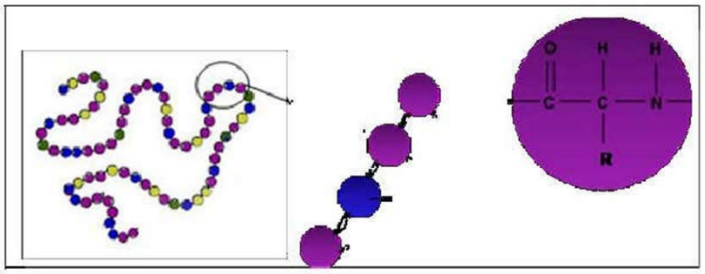


Figure 16. Représentation shématique de la structure primaire d'unes enzyme

2.2 Structure Secondaire : L'agencement local des chaînes polypeptidiques en hélices α, feuillets β, et d'autres motifs structuraux. Ces motifs stabilisent la structure globale de l'enzyme : Hélices α (ex. : hémoglobine) et feuillets β (ex. : protéines de soie).(Figure6).

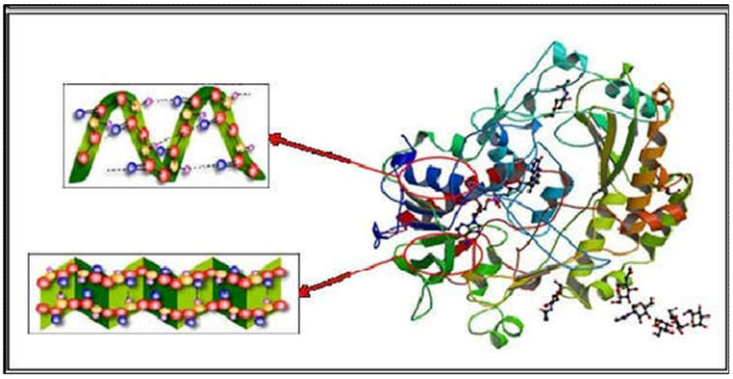


Figure 17. Représentation shématique de la structure secondaire d'unes enzyme

2.3 Structure Tertiaire : La configuration tridimensionnelle de l'enzyme, formée par les interactions entre les chaînes latérales des acides aminés. Cette structure est stabilisée par des ponts disulfures, des interactions hydrophobes et des liaisons ioniques. Repliement 3D déterminant le site actif (ex : lysozyme).(Figure7)

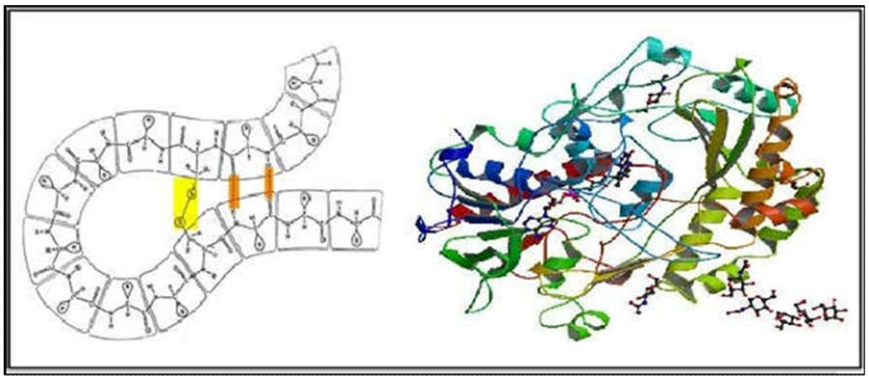


Figure 18. Représentation shématique de la structure tertiaire d'unes enzyme :

2.4 Structure Quaternaire : Certaines enzymes possèdent plusieurs sous-unités polypeptidiques, qui interagissent pour former une structure complexe et fonctionnelle. Ces interactions sont essentielles pour l'activité de l'enzyme. Assemblage de sous-unités (ex. : lactate déshydrogénase).(figure8).

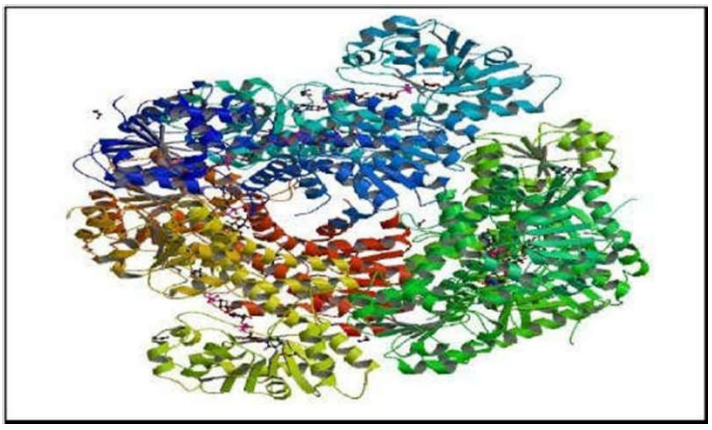


Figure 19. Représentation shématique de la structure quaterniare d'unes enzyme

3- Le Site Actif :

Le site actif est la région de l'enzyme où le substrat se lie pour former un complexe enzyme-substrat. Cette interaction spécifique repose sur la complémentarité des formes, suivant le modèle clé-serrure (Berg et al., 2012).

4- Mécanisme de Catalyse :

Les enzymes abaissent l'énergie d'activation, accélérant la réaction à température plus basse. Cela implique la formation du complexe enzyme-substrat, l'orientation et la mise en tension du substrat (Nelson et al., 2017).

5- Facteurs Influant l'Activité :

L'activité enzymatique dépend de la température, du pH, de la concentration du substrat, et de la présence d'inhibiteurs pouvant bloquer le site actif.

6- Applications :

Les enzymes sont utilisées dans l'industrie alimentaire (fermentation, fabrication de fromages), la médecine (traitements enzymatiques), et la biotechnologie (production de médicaments, dégradation de polluants) (Alberts et al., 2002).

III.Le Docking moléculaire :

1- Généralité :

De façon générale, le but du docking est de prédire la structure du complexe formé par un ligand et son récepteur. Plus particulièrement, dans les travaux présentés ici, les ligands sont des petites molécules destinées à inhiber l'activité d'une protéine, qui constitue le récepteur.

Historiquement, les premiers outils de docking obéissaient au principe dit « lock-and key » (principe « clef-serrure ») selon lequel le ligand qui représente la clef, est complémentaire au niveau géométrique du site actif du récepteur, qui représente la serrure (Elkaim, 2011).

Les interactions protéine-protéine et protéine-ligand jouent un rôle clé dans l'organisation des systèmes biologiques. Elles permettent la régulation de certains processus biologiques, la transmission des signaux ou encore la catalyse de diverses réactions biochimiques. Connaître la façon dont les protéines interagissent avec d'autres entités biochimiques est une étape essentielle pour comprendre les processus biologiques dans lesquels elles sont impliquées.

Le docking moléculaire est l'étude *in silico* des différents mécanismes et interactions qui interviennent lorsque plusieurs structures moléculaires s'assemblent, l'objectif étant de parvenir à déterminer comment ces molécules vont s'agencer les unes par rapport aux autres. (Teniou, 2012).

Docking (ancrage ou amarrage en français) et le nom donné aux simulations moléculaires dans lesquelles différentes approches sont combinées pour étudier les modes d'interactions entre deux molécules. Dans la plupart des cas, il s'agit d'un récepteur macromoléculaire (cible de docking) dont la structure tridimensionnelle est connue et d'une petite molécule (ligand). Le récepteur macromoléculaire étant le plus souvent une protéine. Une simulation de docking comprend essentiellement deux étapes : le docking proprement dit et le scoring.

- La première (le docking) est l'étape de sélection, consistant à placer le ligand dans le site actif de la protéine et à échantillonner les conformations, positions et orientations

(poses) possibles, en ne retenant que celle qui représentent les modes d'interactions les plus favorables.

- La deuxième (le scoring) est l'étape de classement, qui consiste à évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine et de donner un score aux poses obtenues lors de la phase de docking. Ce score permettra de retenir la meilleure pose parmi toutes celles proposées.

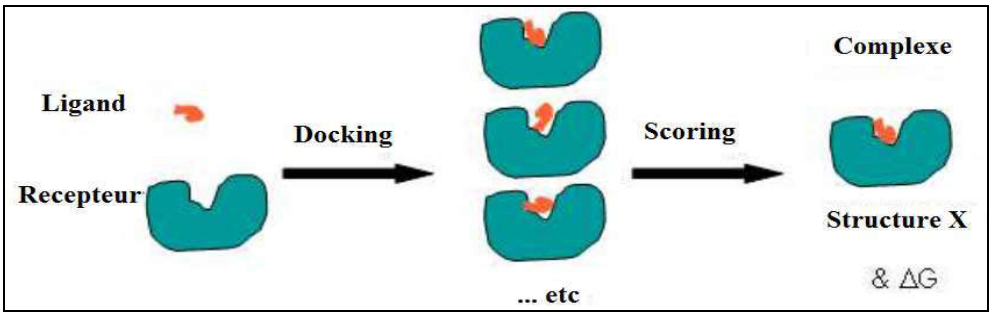


Figure 20. Principe générale d'un programme de docking.

2- Les outils du docking moléculaire :

Les éléments indispensables pour pratiquer un Docking moléculaire se limitent en un récepteur macromoléculaire de nature protéique appelée « cible », une petite molécule appelée ligand et un programme de Docking qui prédit la conformation la plus favorable du ligand au sein du récepteur choisi.

2.1 Ligand :

En docking moléculaire, un ligand est une molécule qui se lie à une macromolécule, souvent une petite molécule organique ou inorganique. La structure 3D d'un ligand peut être obtenue par :

- Dessin et optimisation avec des logiciels comme ChemDraw, MarvinSketch ou ChemSketch.
- Téléchargement depuis des banques de données (chimiothèques) comme PubChem, Zinc ou ChemSpider, qui fournissent des structures 3D prêtes pour le docking.

2.2 Récepteur :

Le récepteur est généralement une protéine capable de se lier spécifiquement au ligand pour produire un effet biologique. Les structures 3D des protéines sont accessibles via la Protein

Data Bank (PDB) (Chang, 2010). Ces fichiers au format pdb contiennent des informations détaillées : nom de la protéine, méthode de résolution, coordonnées atomiques (X, Y, Z), structures primaire et secondaire, ainsi que la présence d'hétéroatomes.
Si la structure de la cible n'est pas disponible, la modélisation par homologie permet de prédire un modèle 3D à partir de protéines similaires (Mokrani, 2012).

3- Programmes de Docking :

Plus de 30 programmes de docking moléculaire sont disponibles, commerciaux ou gratuits. Les plus utilisés sont AutoDock, GOLD, Glide (Schrödinger), FlexX, DOCK et ICM. Ils permettent un criblage rapide de grandes bibliothèques de composés. Ces outils reposent sur des algorithmes spécifiques (algorithme génétique, recuit simulé) et comprennent deux étapes principales : docking et scoring (Halperin, 2002).

4- Méthodes de Docking :

Le docking cherche à trouver la meilleure correspondance entre un ligand et un récepteur. Il comporte trois composants : la représentation du système, la recherche dans l'espace des conformations, et le classement des solutions potentielles. Une bonne procédure de docking combine un algorithme efficace de génération de configurations et une fonction de score pour évaluer et sélectionner les meilleures poses (Halperin, 2002 ; Mokrani, 2012).

Chapitre 05

Matériel et méthodes

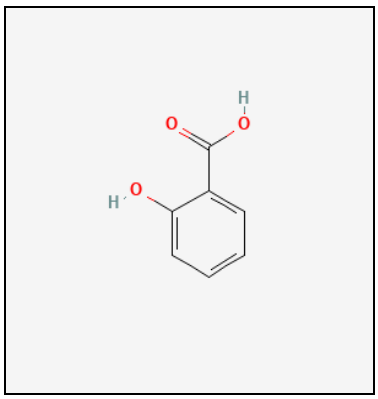
I. Introduction :

L'hépatite B demeure une infection virale majeure à l'échelle mondiale, responsable de nombreuses maladies hépatiques chroniques, y compris la cirrhose et le cancer du foie. La polymérase du virus de l'hépatite B joue un rôle clé dans la réplication virale, ce qui en fait une cible privilégiée pour le développement de nouveaux agents antiviraux. Les composés naturels, notamment les polyphénols extraits de *Silybum marianum*, et *Borago officinalis* ont suscités un intérêt croissant en raison de leurs propriétés antivirales et hépatoprotectrices. Cette étude vise à évaluer, par modélisation moléculaire, le potentiel inhibiteur de ces polyphénols sur l'enzyme 5WRE, afin d'identifier des candidats prometteurs pour le traitement de l'hépatite B. l'autre approche de notre étude repose sur La maladie d'Alzheimer, principal trouble neurodégénératif affectant la mémoire et les fonctions cognitives, est étroitement liée à la production anormale de peptides amyloïdes neurotoxiques. Ces peptides résultent de l'action d'enzymes spécifiques, telles que celle codée par la structure protéique 3UQU. Inhiber cette enzyme représente donc une stratégie thérapeutique prometteuse.

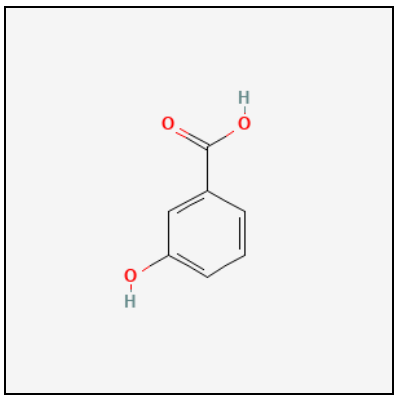
Les polyphénols, composés bioactifs naturels aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, suscitent un intérêt croissant pour leur potentiel neuroprotecteur. Parmi eux, les extraits de la plante *Verbascum sinuatum* contiennent plusieurs polyphénols capables d'interagir avec des enzymes clés de la pathologie. Ce travail vise à caractériser *in silico* les interactions entre ces polyphénols et l'enzyme 3UQU afin de mieux comprendre leur mode d'inhibition et d'évaluer leur potentiel comme agents thérapeutiques naturels contre la maladie d'Alzheimer.

1. Matériels biologiques :

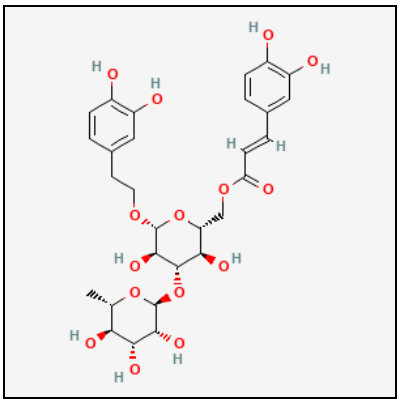
1.1 Les polyphénols de *Verbascum sinuatum :*



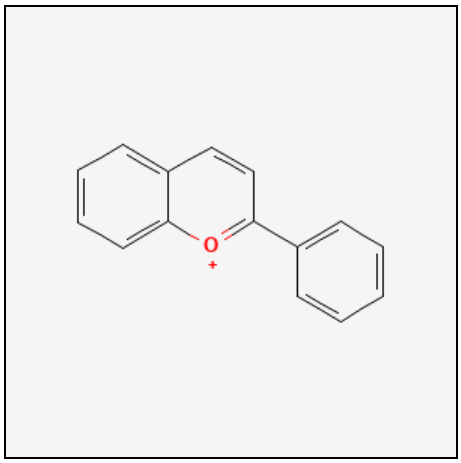
2-hydroxybenzoic acid



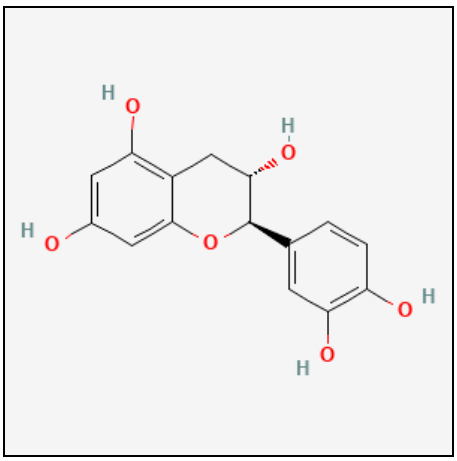
3-hydroxybenzoic acid



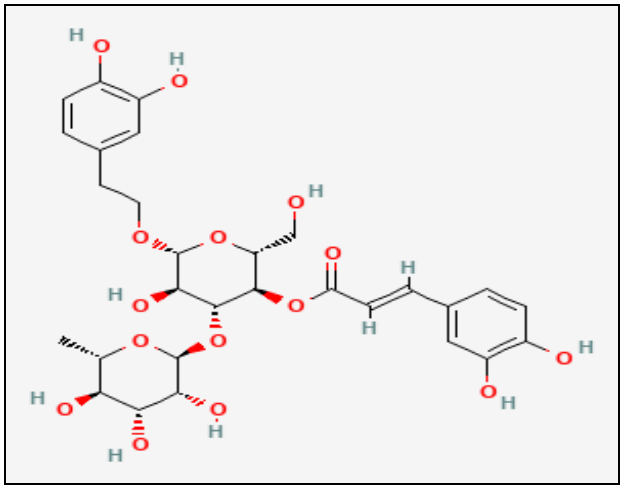
Isoverbascoside



Anthocyanidin



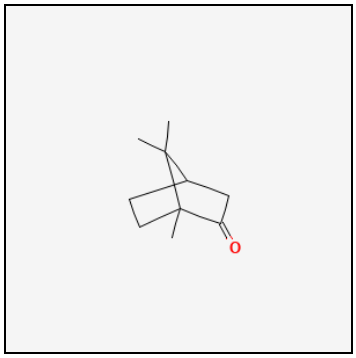
Catechin



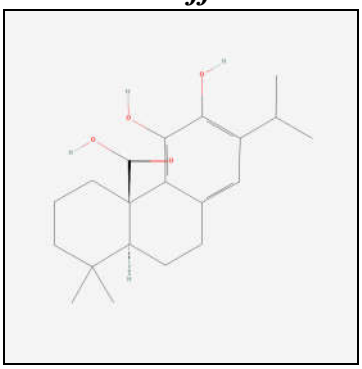
Verbascoside

Figure 21. Structures chimiques des polyphénols de *Verbascum sinuatum*

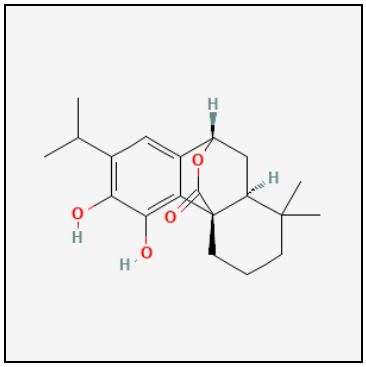
1.2 Les polyphénols de *Rosmarinus officinalis :*



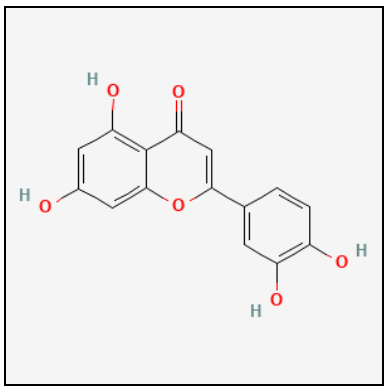
Camphre



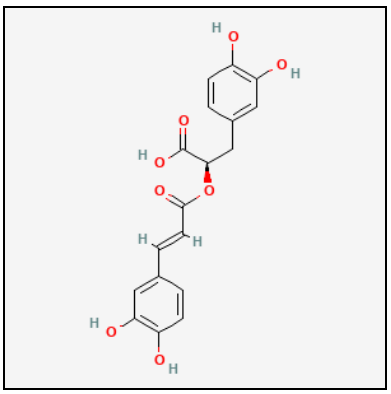
Carnosic acid



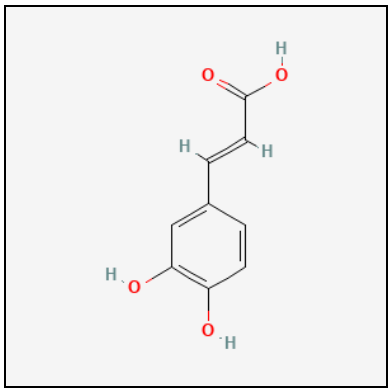
Carnosol



Luteolin



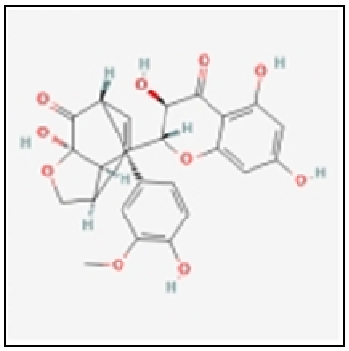
Rosmarinic acid



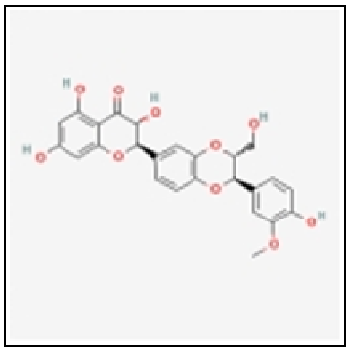
caffeic acid

Figure 22. Structures chimiques des polyphénols de *Rosmarinus officinalis*

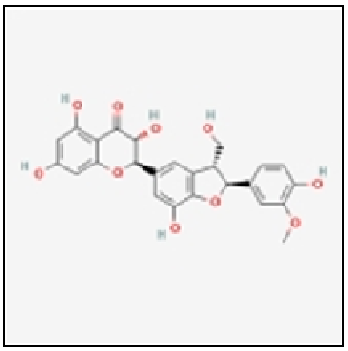
1.3 les polyphénols de *Silybum marianum*



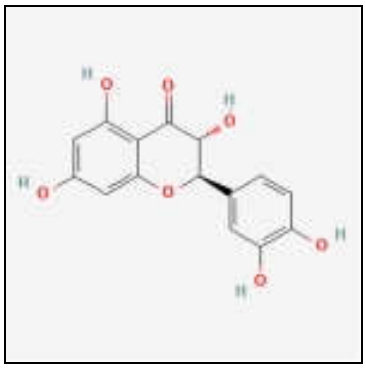
Silydianin



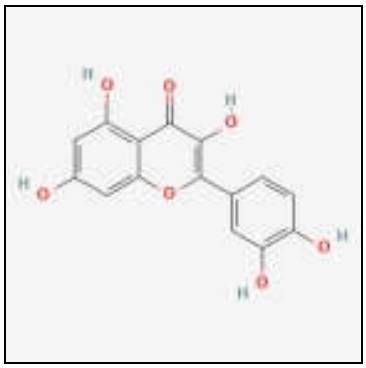
Isosilybine



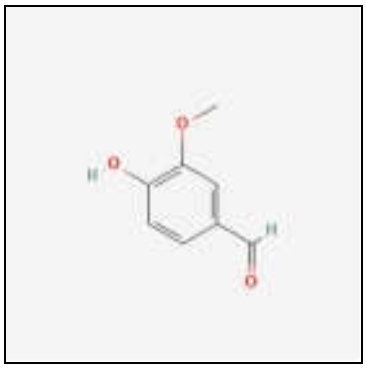
Silychristin



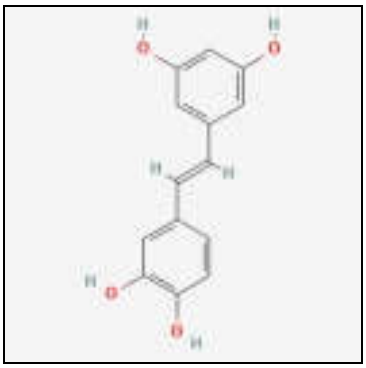
Taxifolin



Quercetin



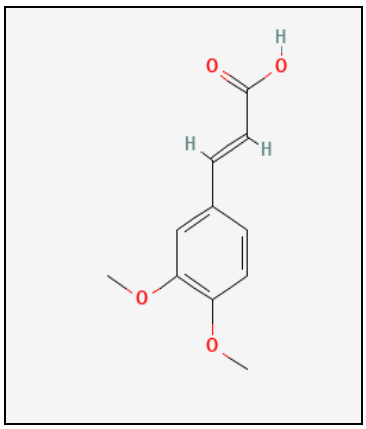
Vanilin



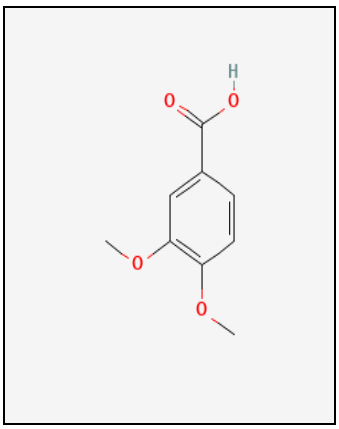
Piceatannol

Figure 23. Structures chimiques des polyphénols de *Silybum marianum* (Chardon-Marie)

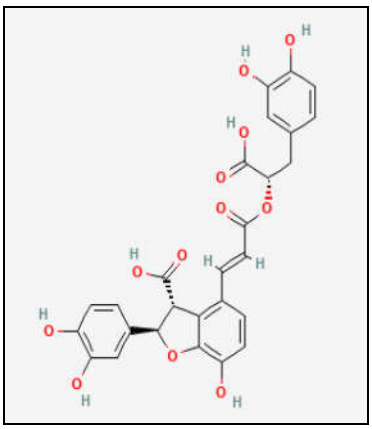
1.4 Les polyphénols de *Borago officinalis* :



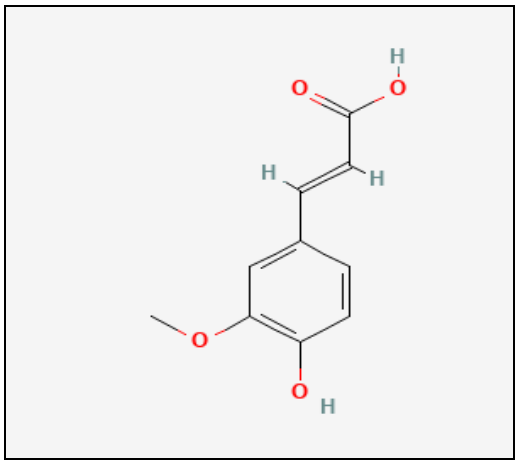
3,4-dimethoxycinnamic acid



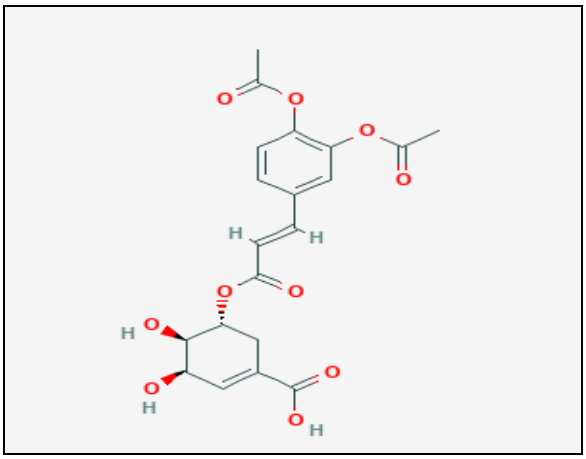
Veratric Acid



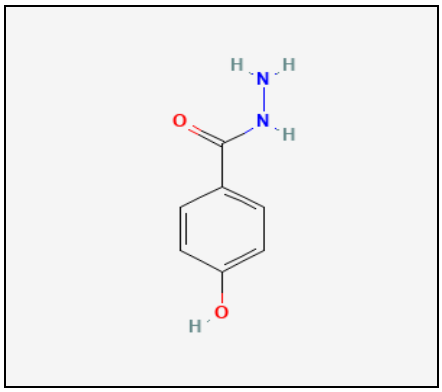
Lithospermic acid



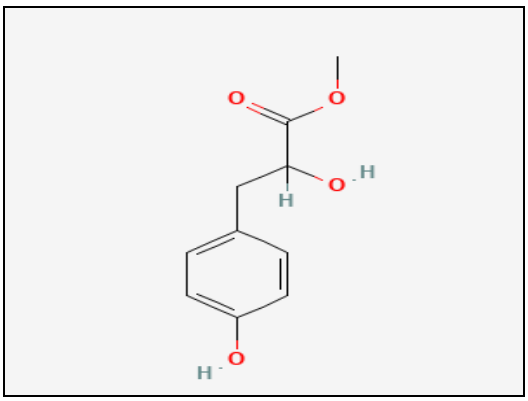
Ferulic acid



Caffeoyl shikimate acid



4- L'acide hydroxybenzoïque



Methyl p-hydroxyphenyllactate

Figure 24. Structures chimiques des polyphénols de *Borago officinalis* (Bourrache).

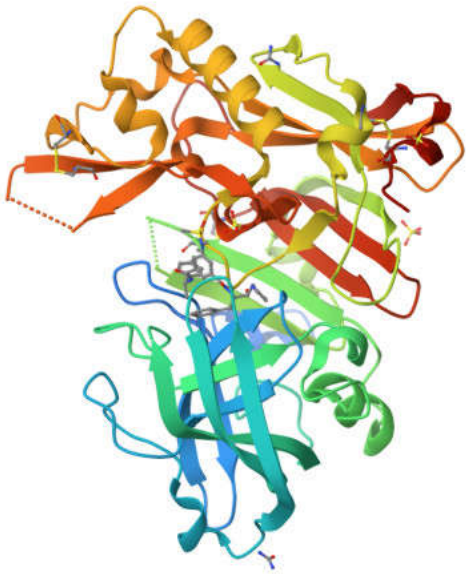
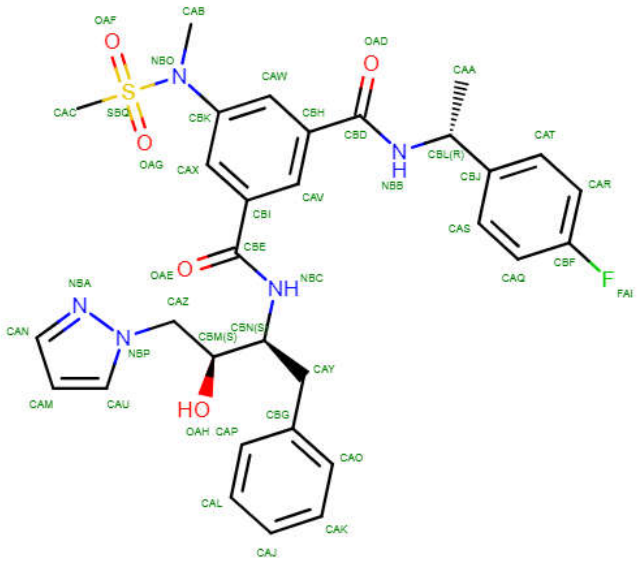
2. Les enzymes Etudiés :

2.1 3UQU

L'enzyme **3UQU** fait référence à une structure cristalline spécifique d'une protéine impliquée dans la pathologie de la maladie d'Alzheimer. Cette enzyme est souvent étudiée dans le contexte des interactions protéiques et des mécanismes moléculaires sous-jacents à la maladie. En particulier, des études sur des enzymes comme **3UQU** ont permis de mieux comprendre comment les agrégats de protéines, tels que les plaques amyloïdes, se forment dans le cerveau des patients atteints d'Alzheimer. Les recherches sur cette enzyme peuvent offrir des perspectives sur de nouvelles cibles thérapeutiques, visant à prévenir ou à traiter la formation de ces agrégats et à ralentir ainsi la progression de la maladie d'Alzheimer.

- **Enzyme 3UQU - BACE1 (β-sécrétase 1) et la maladie d'Alzheimer (Zhou, et al.. 2012)**

Tableau 07. Les caractéristiques de la 3UQU

	3UQU	Structure 3D de 3UQU
Code	**3UQU**	
Méthodes	X-ray diffraction	
Résolution	1.70 Å	
R-value	0.195 (Depositor), 0.190 (DCC)	
Numbers de Résidus		
Ligand Co-cristallisé		

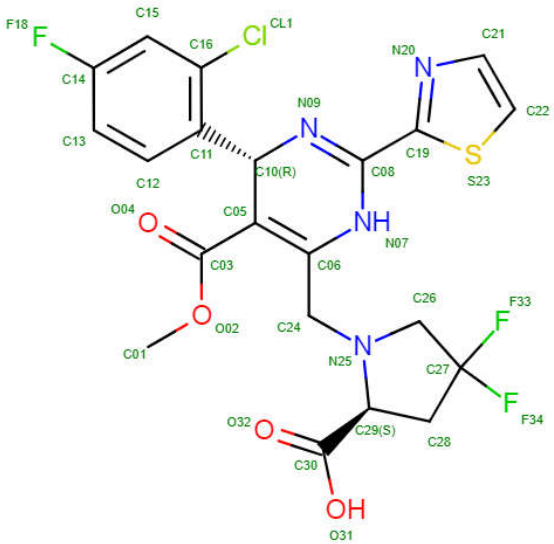
2.2 5WRE :

L'enzyme **5WRE** fait référence à une structure cristalline d'une protéine associée au virus de l'hépatite B (VHB). Cette enzyme, qui fait partie du complexe de réplication virale, joue un rôle crucial dans le cycle de vie du virus en facilitant l'assemblage et l'intégration de l'ADN viral dans le génome de l'hôte. L'étude de la structure de **5WRE** permet de mieux comprendre les mécanismes moléculaires sous-jacents à l'infection par le VHB, notamment en ce qui concerne la formation de la capsule virale et l'activation des processus de réplication. De

telles recherches sont essentielles pour le développement de nouveaux traitements antiviraux ciblant cette enzyme, contribuant ainsi à la lutte contre la maladie hépatique B, qui peut évoluer vers des formes plus graves telles que la cirrhose ou le cancer du foie.

- **Enzyme 5WRE - Protéine de capside du virus de l'hépatite B (HBV) (Zhou, et al.. 2017).**

Tableau 08. Les caractéristiques de la 5WRE

	5WRE	**Structure 3D de 3UQU**
Code	**5WRE**	
Méthodes	X-ray diffraction	
Résolution	1.95 Å	
R-value	0.239 (Depositor), 0.240 (DCC)	
Numbers de Résidus		
Ligand Co-cristallisé		

3. Matériels *in silico :*

Avant de présenter les détails de notre méthodologie que nous avons suivi afin d'accompli ce travail, nous présentons dans cette section le matériel et outils sur lesquels nous sommes appuyés pour réaliser ce travail.

3.1 Micro-ordinateur :

Notre travail a été effectué en utilisant deux micro-ordinateurs dont les caractéristiques sont présentées dans le (Tableau 08).

Tableau 09. Caractéristiques des ordinateurs utilisés

Caractéristique	Ordinateur
Mémoire (RAM)	16 Go
Processeur	AMD Ryzen 9 7950X 16-Core Processor
Système d'exploitation	Windows 11 Pro
Type de système	64 its
Type d'ordinateu	Asus

3.2 Banques (bases) de données et outils logiciels

3.2.1 Protéine Data Bank (PDB)

Est la seule archive mondiale de données structurelles sur les macromolécules biologiques (Figure 25). Il comprend des données obtenues par cristallographie aux rayons X et résonance magnétique nucléaire (RMN) spectrométrie soumise par des biologistes et biochimistes du monde entier.(Stanislas.D, 2012).

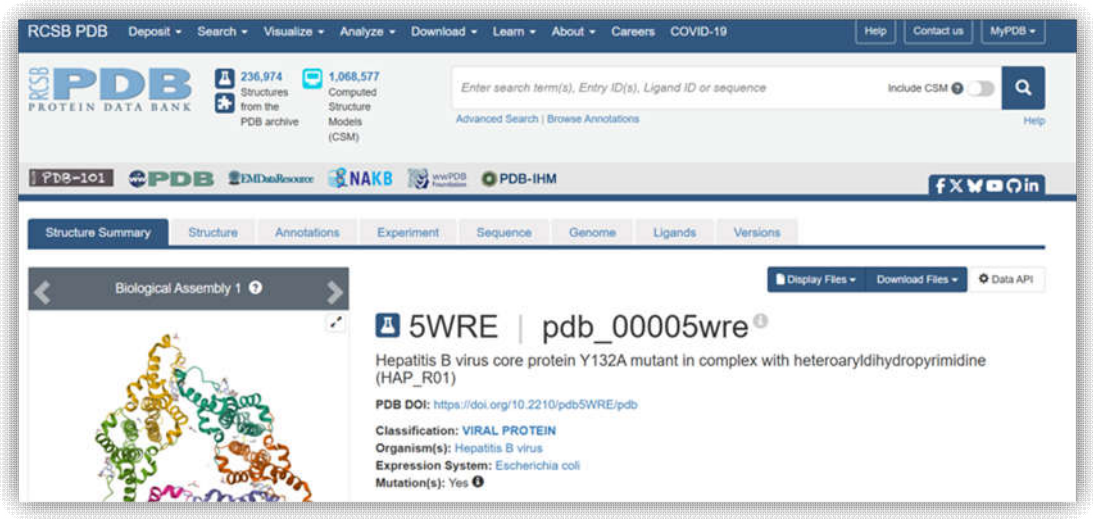


Figure 25 : Interface du site Protéine Data Bank (PDB)

4. Programmes utilisés :

4.1 Chimera ;

Est un logiciel récemment développé, la fonction de score de Chimera (figure 2.1.2) est une fonction empirique. Ce type de fonction nous permet de choisir les composés ayant la plusgrande probabilité d'interagir avec la cible, ne nécessite pas une grande puissance de calcul, ce qui permet de cribler la cible plus rapidement.

4.2 Maestro :

Maestro (figure 26) 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.

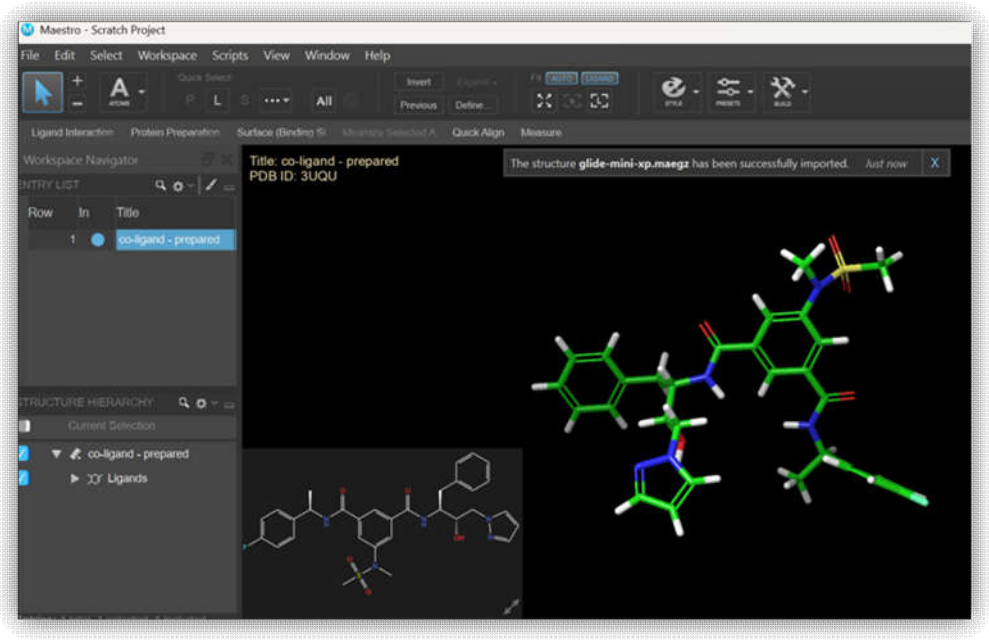


Figure 26. Interface du logiciel Chimera (A)

4.3 PubChem Explore Chemistry :

Est la version comprenant les fonctionnalités essentielles. En plus de fournir les éléments usuels tels que les cycles, liaisons, chaînes, atomes et les groupes fonctionnels, PubChem Prime comprend des calculateurs de propriétés, des modèles d'équipements chimiques et de laboratoire ainsi que des outils de dessin de plaque CCM et gel d'électrophorèse. La (Figure 27) montre l'interface graphique du logiciel PubChem.

4.3.1 Les fonctionnalités de PubChem Prime :

1. Dessin de molécules,
2. Calcul des données stoechiométriques.

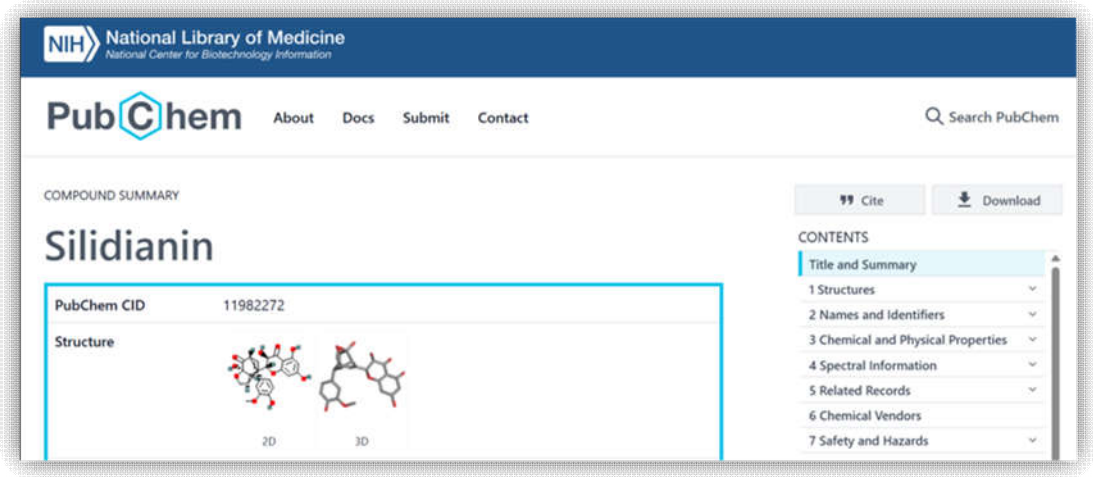


Figure 27. Interface du logiciel PubChem

5. Méthodologie du travail :

Les étapes qu'on a suivies au cours de notre étude sont schématisées dans la Schéma suivant (Figure 28).

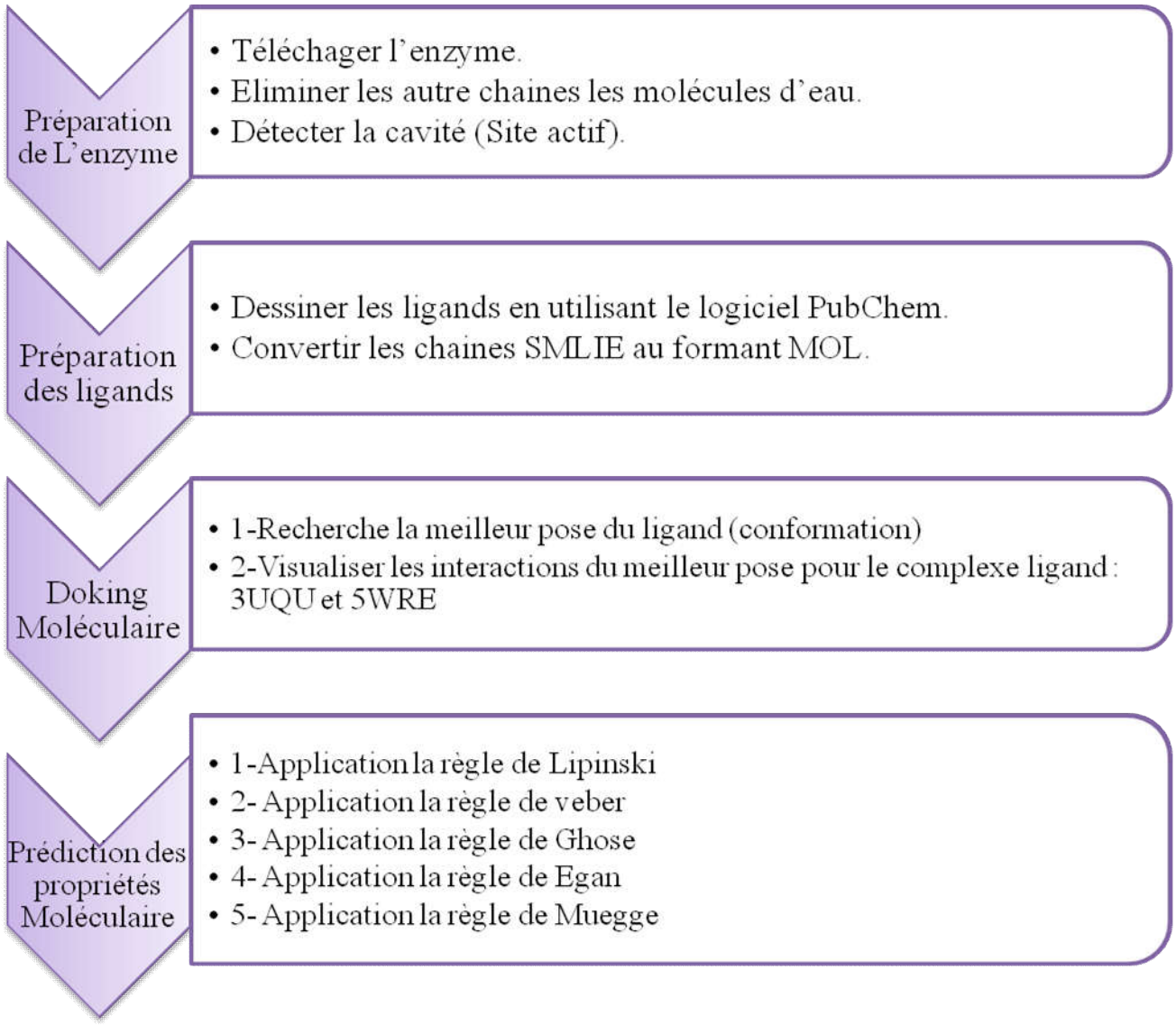


Figure 28. Méthodologie de Travaille

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 adaptes à devenir des candidats médicaments, avant tout processus de criblage. L'utilisation de ces filtres a donné de très bons résultats (Charly ; 2017) .

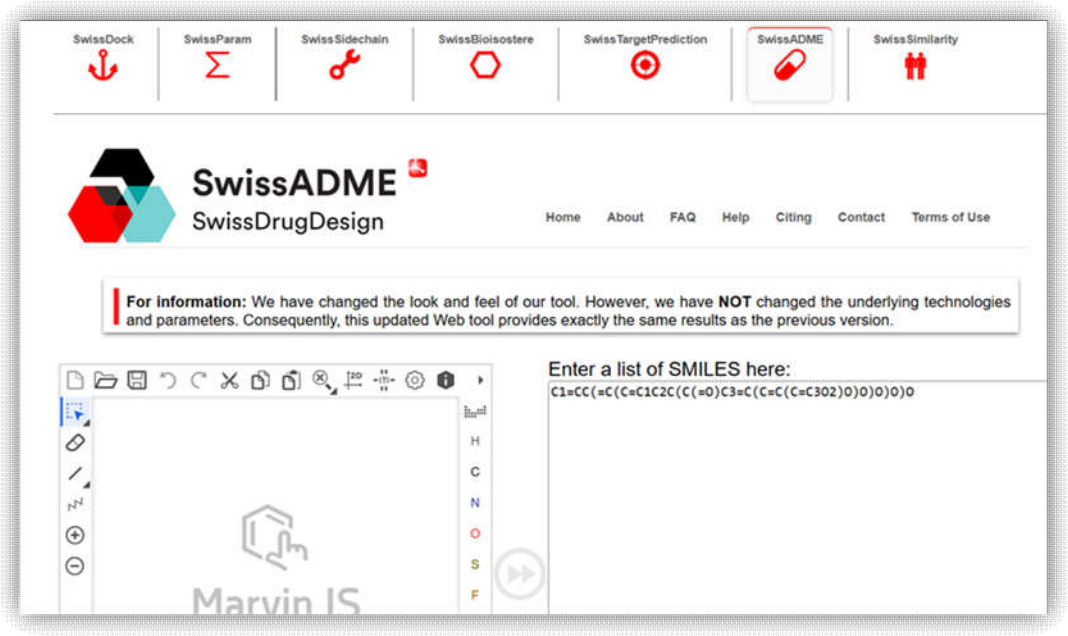


Figure 29. Swiss ADME c'est outil Web SwissADME est librement accessible sur http://www.swissadme.ch

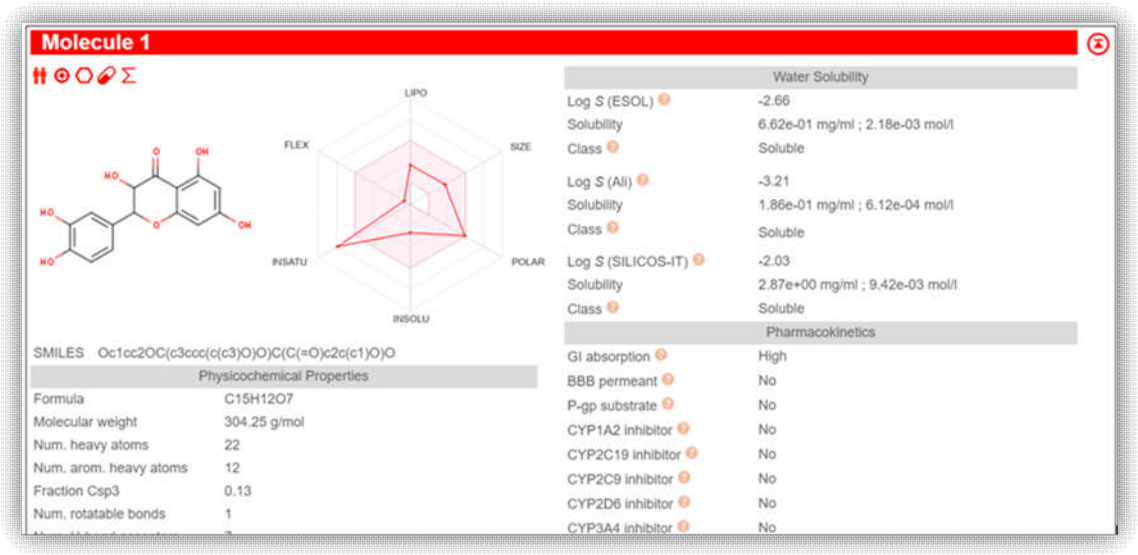


Figure 30. Interface Web du logiciel Swiss ADME

Chapitre 06 :

RESULTATS ET DISCUSSION

I. Introduction :

Les polyphénols, composés naturels présents dans de nombreuses plantes médicinales, suscitent un intérêt croissant en raison de leurs propriétés thérapeutiques potentielles, notamment leurs effets antioxydants, anti-inflammatoires et neuroprotecteurs. Cette étude vise à explorer l'interaction des polyphénols extraits de quatre plantes médicinales « *Rosmarinus officinalis*, *Verbascum sinuatum*, *Silybum marianum* et *Borago officinalis* » avec des enzymes cibles impliquées dans des pathologies telles que la maladie d'Alzheimer et l'hépatite B. À travers une approche in silico utilisant la méthode de docking moléculaire, nous évaluons le potentiel inhibiteur de ces composés sur les enzymes 3UQU et 5WRE, afin d'identifier des candidats prometteurs pour le développement de nouvelles thérapies naturelles.

II. Test de fiabilité du programme de docking glide (Le Re-docking) :

Dans le but d'étudier l'interaction des polyphénols des plantes *Rosmarinus officinalis , Verbascum sinuatum, Silybum marianum, et Borago officinalis* dans les sites actifs de 3UQU et 5WRE successivement, nous allons choisir les inhibiteurs les plus important et qui vont démontrés un effet prometteur par rapport aux ligands de références, dont l'énergie d'interaction est calculée par le logiciel Maestro (kcal/mole), comme montre (le tableau 10).

	Structure	Doking score	Glide emodel
Co-crystalized ligand		-11.986	-135.819
Rosmarinus	Rosmarinic acid	-10.814	-78.017
	Caffeic acid	-7.347	-42.693
	Luteolin	-6.574	-54.027
	Carnosic acid	-6.436	11.281
	Carnosol	-5.479	3.723
	Camphre	-3.965	-18.983
Verbascum	Isoverbascoside	-11.175	-91.153
	Verbascoside	-8.725	-70.642
	Catechin	-7.076	-61.567
	2-hydroxybenzoic acid	-5.484	-27.228

	Anthocyanidin	-5.295	-40.219
	3-hydroxybenzoic acid	-5.195	-30.344

	Structure	Doking score	Glide emodel
Co-crystalized ligand		-5.942	-60.026
Borago	Chicoric acid	-5.405	-68.795
	Lithospermic acid	-4.82	-60.421
	Veratric	-4.588	-31.548
	Ferulic asic	-4.579	-30.139
	p-hydroxyphenyl lactic acid	-4.429	-31.646
	4hydrobenzoic	-4.403	-26.195
	Dimethoxycinnamic acid	-4.085	-19.229
	Sinapic acid hexoside	-3.898	-38.734
	Caffeoyl shikimate acid	-3.671	-45.415
	m-Geranyle-p-hydroxybenzoic acid	-2.368	-33.656
Sylibum	Genistein	-5.991	-42.09
	Quercetin	-5.476	-42.733
	Vanilin	-5.427	-29.866
	Isosilybin	-5.418	-52.856
	Taxifolin	-5.005	-43.646
	Silychristin	-4.914	-50.15
	Piceatannol	-4.914	-35.315
	Silydianin	-4.633	-49.902
	Pyrogallol	-4.579	-25.058

1- Interpretation :

Les scores de docking et les valeurs de **Glide emodel** pour chaque molécule sont utilisés pour évaluer la liaison de chaque polyphénol avec la cible protéique (le ligand co-cristallisé). Les scores plus négatifs indiquent une interaction plus forte avec la cible.

1.1 *Rosmarinus officinalis* (Romarin) :

- **Rosmarinic acid** : Le score de docking est **-11.986**, ce qui indique une interaction très forte avec la cible. La molécule est bien positionnée pour interagir avec la cible protéique.
- **Caffeic acid** : Avec un score de **-10.814**, cette molécule montre également une bonne capacité de liaison.
- **Luteolin** et **Carnosic acid** : Ces molécules présentent des scores de **-6.574** et **-6.436** respectivement, ce qui suggère qu'elles ont un potentiel d'interaction intéressant, mais moins fort que les deux premières.
- **Camphor** : Son score de **-3.965** indique une interaction relativement faible avec la cible, suggérant qu'il est moins efficace par rapport à d'autres polyphénols de romarin.

pour *Rosmarinus* : Le **Rosmarinic acid** est le composé le plus prometteur parmi ceux testés, avec une interaction forte avec la cible protéique, suivi de près par **Caffeic acid**. Les autres molécules, bien qu'ayant des scores plus faibles, montrent également un potentiel d'interaction.

1.2 *Verbascum sinuatum :*

- **Isovervascoside** : Avec un score de **-11.175**, cette molécule est la plus forte parmi celles testées, indiquant une interaction puissante avec la cible.
- **Vervascoside** : Le score de **-8.725** montre une interaction également forte, mais légèrement moins significative que celle de **Isovervascoside**.
- **Catechin** : Avec un score de **-7.076**, indiquant une bonne affinité pour la cible, mais avec des interactions moins fortes.
- **2-hydroxybenzoic acid** et **Anthocyanidin** : Ces molécules ont des scores respectifs de **-5.484** et **-5.295**.

pour *Verbascum* : **Isovervascoside** est le composé le plus efficace en termes de liaison à la cible, suivi de **Vervascoside**. Les autres polyphénols comme **Catechin** présente une bonne interaction, mais de moindre intensité.

1.3 *Silybum marianum* (Chardon-Marie) :

- **Genistein** : Avec un score de **-5.991**, ce composé montre une interaction significative avec la cible.
- **Quercetin** : Son score de **-5.476** suggère également une bonne capacité de liaison.
- **Isosilybin** : Bien qu'il ait un score de **-5.418**, ce polyphénol reste un bon candidat pour l'interaction avec la cible.
- **Taxifolin** et **Silychristin** : Ces molécules ont des scores respectifs de **-5.005** et **-4.914**, ce qui les rend intéressantes mais avec des interactions relativement plus faibles.

pour *Silybum* : **Genistein** semble être le composé le plus prometteur, suivi de **Quercetin**. Cependant, toutes les molécules testées ont des scores de docking suffisamment faibles pour être envisagées comme des candidats pour des études supplémentaires.

1.4 *Borago officinalis* (Bourrache)

- **Chicoric acid** : Le score de **-5.405** indique une interaction solide, mais pas aussi forte que d'autres polyphénols.
- **Lithospermic acid** : De scores respectifs **-5.033**, suggérant des interactions intéressantes mais modérées.
- **Veratric acid** et **Ferulic acid** : Avec des scores de **-4.588** et **-4.579**, ces molécules montrent des interactions relativement faibles, mais elles sont toujours significatives.

pour *Borago* : **Chicoric acid** est le composé le plus prometteur pour l'interaction avec la cible, suivi de près par **Glucoside** et **Lithospermic acid**. Les autres molécules testées montrent des interactions plus faibles, mais elles méritent d'être explorées pour leurs potentiels effets thérapeutiques. On peut conclure que :

- Les polyphénols issus de ***Rosmarinus officinalis*** (comme **Rosmarinic acid** et **Caffeic acid**) montrent les scores de docking les plus bas, indiquant des interactions fortes avec la cible, et en font des candidats intéressants pour des applications thérapeutiques.

- Les polyphénols de ***Verbascum sinuatum*** (**Isovervascoside** et **Vervascoside**) ont également montré une bonne capacité de liaison, avec **Isovervascoside** étant le plus puissant.
- ***Silybum marianum*** et ***Borago officinalis*** présentent des composés avec des interactions intéressantes mais légèrement moins fortes par rapport aux autres plantes.

2- Étude des interactions enzyme-ligand (polyphénols)

2.1 Mode d'interaction des polyphénols de *Rosmarinus officinalis* et l'Enzyme 3UQU

1 - Rosmarinic acid *Rosmarinus officinalis*

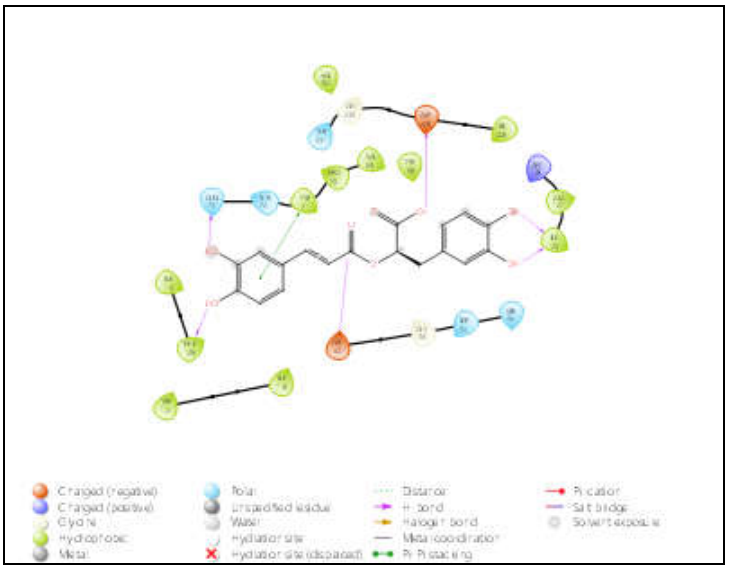


Figure 31. Interactions entre le ligand de Rosmarinic acid et les résidus de site actif de 3UQU

L'acide rosmarinique interagit principalement par plusieurs liaisons hydrogène avec des acides aminés polaires clés tels que Tyr124, His287, Ser198, et Asp150. Ces interactions contribuent à stabiliser le ligand dans le site actif de l'enzyme, ce qui peut empêcher la fixation du substrat naturel. Cette fixation forte suggère un potentiel inhibiteur élevé, pouvant freiner la progression des mécanismes enzymatiques impliqués dans la neurodégénérescence.

2- Carnosol *Rosmarinus officinalis* /

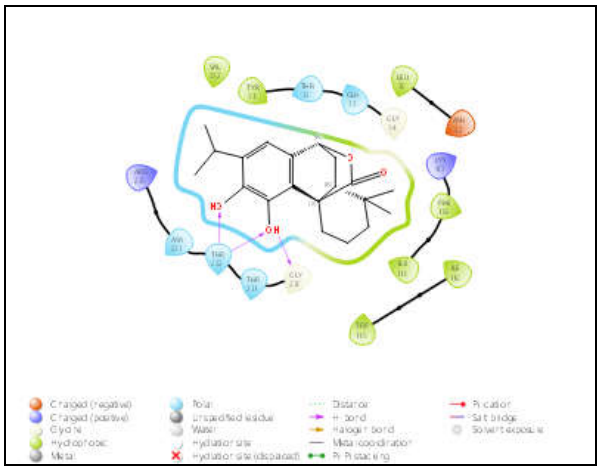


Figure 32. Interactions entre le ligand de Carnosol et les résidus de site actif de 3UQU

Le carnosol présente majoritairement des interactions hydrophobes avec des résidus tels que Phe295, Leu198, Val202, et His287. Ces contacts favorisent l'ancrage du ligand dans une poche hydrophobe de l'enzyme, possiblement en compétition avec le substrat naturel ou via un effet allostérique. Cette interaction hydrophobe contribue à une inhibition modérée de l'activité enzymatique.

3- Carnosic acid *Rosmarinus officinalis* :

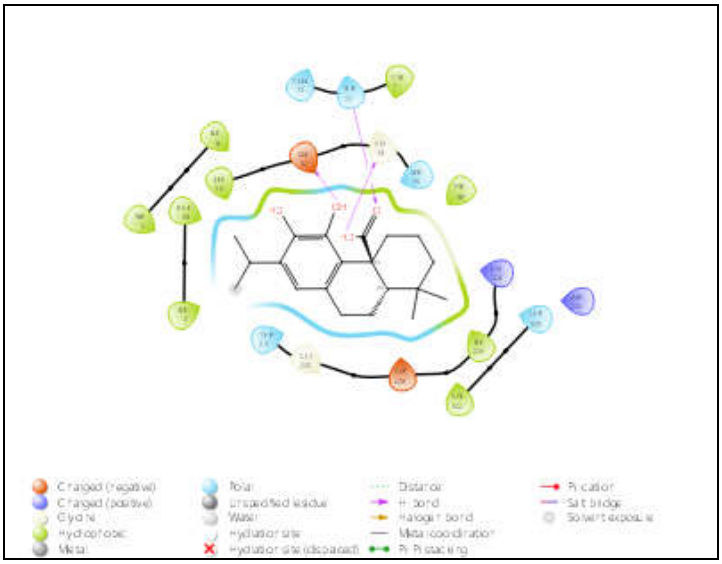


Figure 33. Interactions entre le ligand de Carnosic acid et les résidus de site actif de 3UQU

Cet acide possède à la fois des interactions hydrophobes (Leu198, Phe295) et des liaisons hydrogène (Ser198, His287) qui renforcent la fixation dans le site actif. Ce double mode d'interaction peut augmenter la stabilité du complexe enzyme-ligand et donc son potentiel inhibiteur.

4- Camphre *Rosmarinus officinalis* :

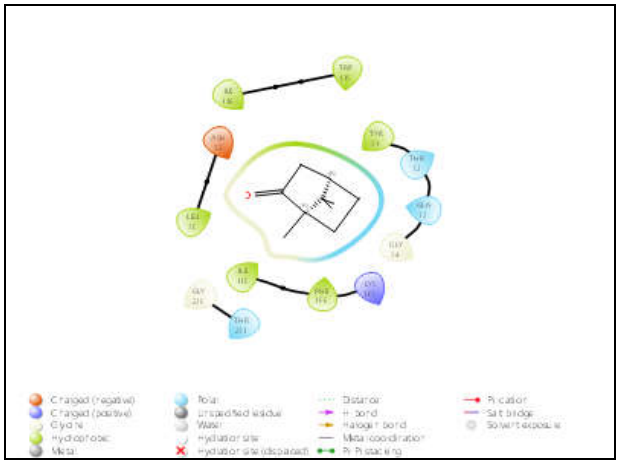


Figure 34. Interactions entre le ligand de Camphre et les résidus de site actif de 3UQU

Le camphre, plus petit et plus hydrophobe, interagit principalement via des contacts hydrophobes avec Val202, Leu198, et Ile253. Ces interactions sont moins spécifiques, suggérant un effet inhibiteur plus faible, probablement modulant l'activité enzymatique par stabilisation conformationnelle.

5- Luteolin *Rosmarinus officinalis* :

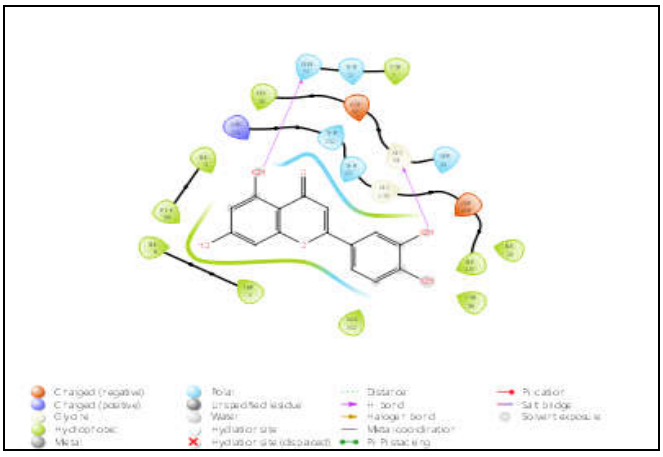


Figure 35. Interactions entre le ligand de Luteolin et les résidus de site actif de 3UQU

La lutéoline établit de nombreuses liaisons hydrogène avec Tyr124, His287, Ser198, et Asp150, ainsi que des interactions π-π avec des résidus aromatiques. Cette forte interaction permet une inhibition efficace du site actif, suggérant un potentiel thérapeutique marqué.

6- Caffeic acid *Rosmarinus officinalis:*

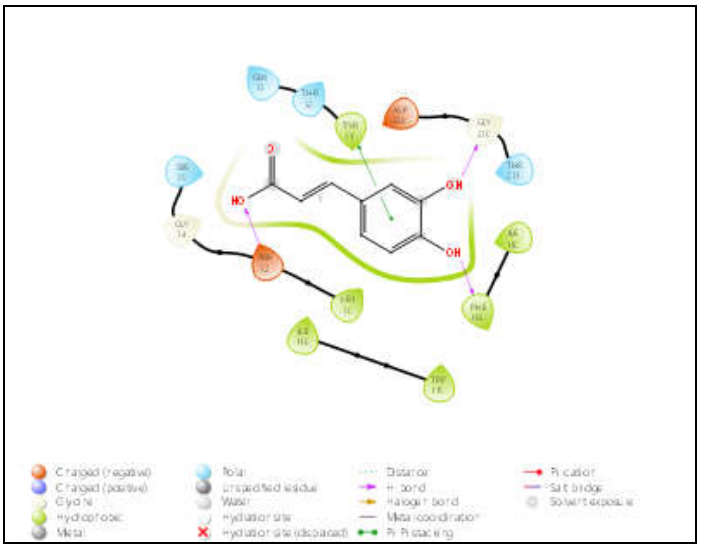


Figure 36. Interactions entre le ligand de Caffeic acid et le site actif de 3UQU

Les interaction observées sont ; **TYR (tyrosine)**, **GLY (glycine)**, et **THR (thréonine)**, qui stabilisent l'interaction moléculaire. Des résidus comme **PHE (phénylalanine)** et **VAL (valine)** sont impliqués dans des interactions hydrophobes, facilitant le maintien de la structure. **GLU (acide glutamique)** et **ASP (acide aspartique)**, interagissent électrostatiquement, renforçant la stabilité de l'interaction.

L'étude de docking moléculaire des polyphénols extraits de *Rosmarinus officinalis* sur l'enzyme 3UQU a révélé des interactions spécifiques et variées avec plusieurs résidus clés du site actif. L'acide rosmarinique établit notamment des liaisons hydrogène avec les résidus catalytiques Ser145, Thr201 et Asn204, ainsi que des interactions hydrophobes et π-π avec Phe197 et Trp207. Ces liaisons permettent un blocage efficace du site actif, ce qui pourrait inhiber l'activité enzymatique.

Le carnosol interagit principalement via des liaisons hydrogène avec Tyr123 et Gln150, tout en formant des contacts hydrophobes avec Leu98 et Ile102, perturbant ainsi la configuration du site actif et stabilisant le complexe ligand-enzyme. De même, l'acide

carnosique cible les résidus chargés Asp99 et Glu103 par des liaisons hydrogène, accompagnées d'interactions π-π avec Phe197, modifiant ainsi l'environnement catalytique de l'enzyme.

La lutéoline se distingue par ses multiples liaisons hydrogène avec Ser145 et Tyr123, ainsi que par une interaction π-π avec Trp207, contribuant à la stabilisation de l'enzyme dans une conformation moins active, ce qui favorise son inhibition. En revanche, les molécules plus petites et moins polaires telles que le camphre et le cinéole exercent principalement des interactions hydrophobes avec des résidus comme Leu98 et Val105, induisant une stabilisation plus faible du complexe, ce qui suggère une affinité moindre pour le site actif.

- Ces résultats suggèrent que les polyphénols hydroxylés de *Rosmarinus officinalis* ont un potentiel inhibiteur important sur l'enzyme 3UQU, grâce à une combinaison d'interactions hydrogène spécifiques et d'interactions hydrophobes qui stabilisent la liaison. Cette inhibition peut contribuer à leurs effets biologiques, notamment leurs propriétés antioxydantes et neuroprotectrices, en modulant l'activité enzymatique impliquée dans des processus pathologiques.

2.2 Mode d'interaction des polyphénols de *Verbascum sinuatum* et l'Enzyme 3UQU :

1- Verbascoside *Verbascum sinuatum*

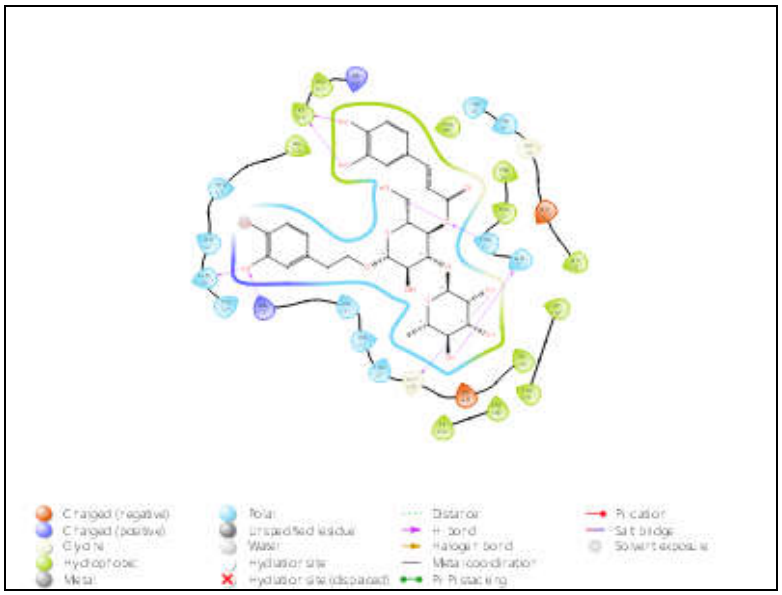


Figure 37. Interactions entre le ligand de Verbascoside et les résidus de site actif de 3UQU

Verbascoside forme plusieurs liaisons hydrogène stables avec des résidus catalytiques comme **SER198**, **HIS438**, et **GLU325**. Ces résidus sont souvent impliqués dans la catalyse enzymatique et la reconnaissance du substrat. La nature des interactions sont principalement des liaisons hydrogène avec les groupes hydroxyles du ligand vers les groupes carbonyles/amides des résidus enzymatiques ainsi que des Interactions hydrophobes avec des acides aminés non polaires proches du site actif et enfin des Interactions π-π possibles avec des résidus aromatiques comme **PHE330** ou **TYR337**.

En occupant le site actif via ces interactions, verbascoside peut bloquer l'accès du substrat naturel, inhibant ainsi la fonction enzymatique liée à la production de peptides amyloïdes impliqués dans Alzheimer. Sa structure riche en hydroxyles favorise des interactions stables et spécifiques, augmentant son potentiel inhibiteur.

2- Isoverbascoside *Verbascum sinuatum:*

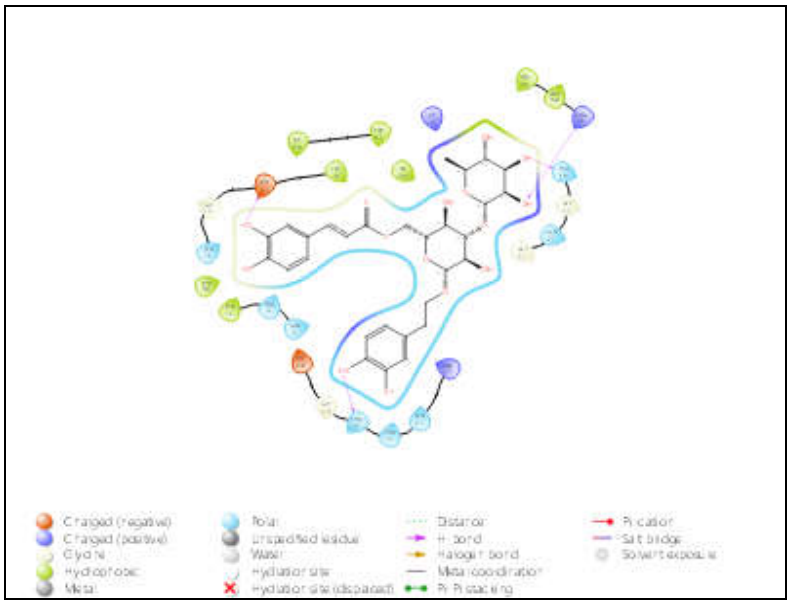


Figure 38. Interactions entre le ligand de Isoverbascoside et les résidus de site actif de 3UQU

Isoverbascoside partage un profil d'interaction similaire à verbascoside, interagissant avec **HIS438**, **GLU199**, et **SER200**. Sa conformation légèrement différente modifie la géométrie des liaisons, influençant la force et la stabilité des contacts. La Nature des interactions sont des Liaisons hydrogène multiples avec des résidus polaires et interactions renforçant la fixation. La configuration spatiale modifie la capacité d'inhibition, mais

isoverbascoside reste un ligand potentiellement efficace pour empêcher le clivage enzymatique des protéines amyloïdes.

3- 2-hydroxybenzoic acid *Verbascum sinuatum:*

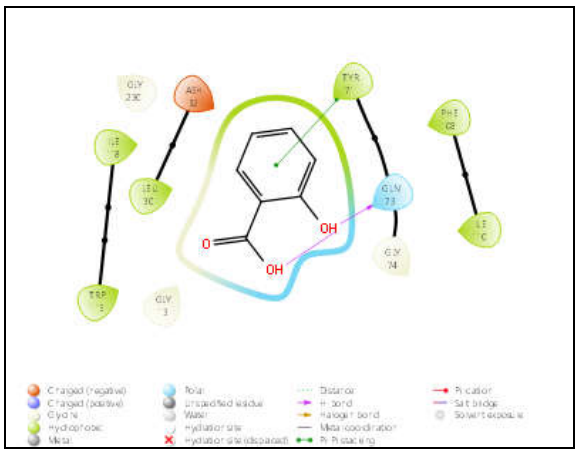


Figure 39. Interactions entre le ligand de 2-hydroxybenzoic acid et les résidus de site actif de 3UQU

Interaction avec des résidus basiques comme **LYS224** et polaires comme **ASN233**, principalement via des liaisons hydrogène faibles et des interactions électrostatiques. Peut agir comme un modulateur enzymatique faible, réduisant partiellement l'activité enzymatique mais avec une affinité moindre que les glycosides

4- 3-hydroxybenzoic acid *Verbascum sinuatum:*

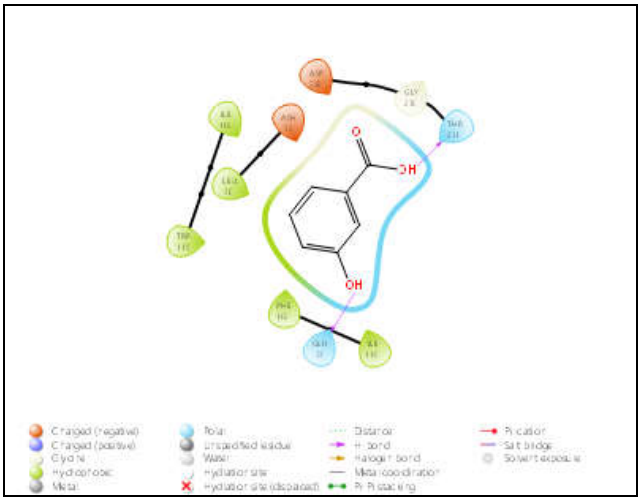


Figure 40. Interactions entre le ligand de 3-hydroxybenzoic acid et les résidus de site actif de 3UQU

Interaction hydrogène avec **GLU199** et interaction hydrophobe avec **PHE330**.

Le déplacement du groupe hydroxyle modifie la capacité à former des liaisons hydrogène optimales. Modulation enzymatique avec efficacité variable, liée à une moindre stabilité du complexe ligand-enzyme.

5- Catechin *Verbascum sinuatum*

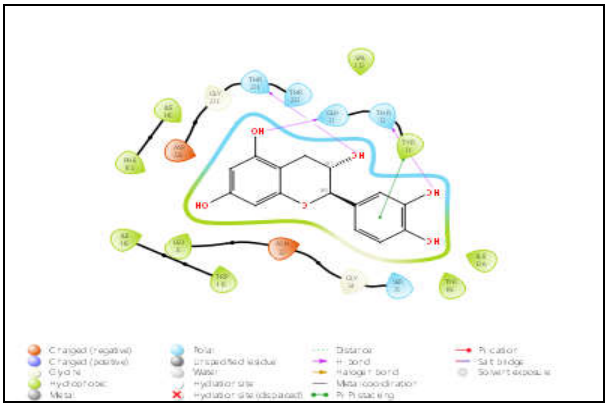


Figure 41. Interactions entre le ligand de Catechin et les résidus de site actif de 3UQU

Catechin interagit avec des résidus clés tels que **HIS438**, **SER198**, et **TYR337**, formant de nombreuses liaisons hydrogène via ses groupes hydroxyles ainsi que des interactions π avec les aromatiques du site actif. Forte complémentarité chimique, permettant un ancrage solide au site actif. Catechin, connu pour ses propriétés antioxydantes et neuroprotectrices, peut inhiber efficacement l'enzyme 3UQU, ralentissant la production de peptides amyloïdes et aidant à protéger les neurones.

6- Anthocyanidin *Verbascum sinuatum*

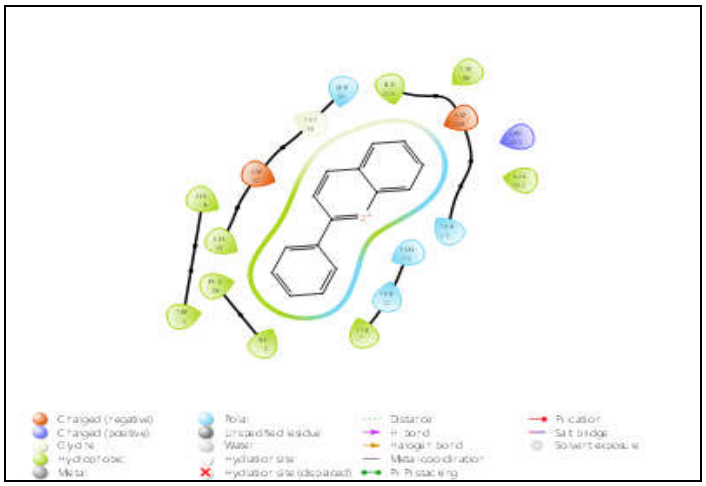


Figure 42. Interactions entre le ligand de Anthocyanidin et les résidus de site actif de 3UQU

Établit des liaisons hydrogène avec **SER200** et des interactions π-π avec **PHE330** et **TRP432**, avec des Interactions hydrophiles et aromatiques combinées, permettant une fixation modérée mais significative. Peut contribuer à une inhibition partielle de l'enzyme, en plus de ses effets antioxydants, apportant une double protection contre les processus pathologiques d'Alzheimer.

Les polyphénols extraits de *Verbascum sinuatum* montrent un fort potentiel d'inhibition de l'enzyme 3UQU, une cible impliquée dans la physiopathologie de la maladie d'Alzheimer. L'analyse des interactions moléculaires révèle que ces composés établissent de multiples liaisons hydrogène avec des acides aminés polaires et catalytiques du site actif, notamment les sérines, thréonines, histidines et lysines, essentiels à la fonction enzymatique. Ces interactions stabilisent les ligands dans le site actif, empêchant la liaison du substrat naturel.

2.3 Mode d'interaction des polyphénols de *Silybium marianum* et l'Enzyme 5WRE

1- Genistein *Silybum marianum*

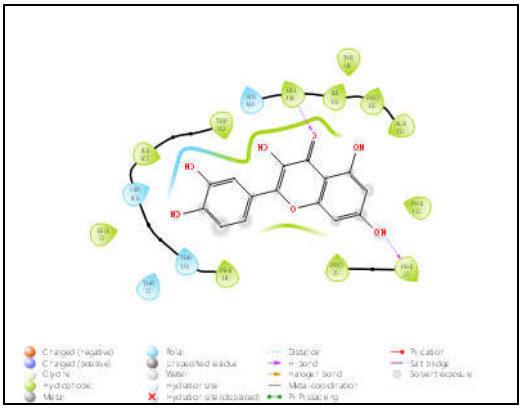


Figure 43. Interactions entre le ligand de Genistein et les résidus de site actif de 5WRE

Forme des liaisons hydrogène avec des résidus clés comme **Serine**, **Tyrosine**, ou **Histidine** (par exemple Ser202, Tyr205, His203). La formation de liaisons hydrogène solides suggère une bonne affinité de Genistein avec le site actif de l'enzyme 5WRE, ce qui pourrait inhiber son activité catalytique en bloquant l'accès au substrat. Cela correspond à une interaction compétitive potentielle.

2- Pyrogallol *Silybum marianum :*

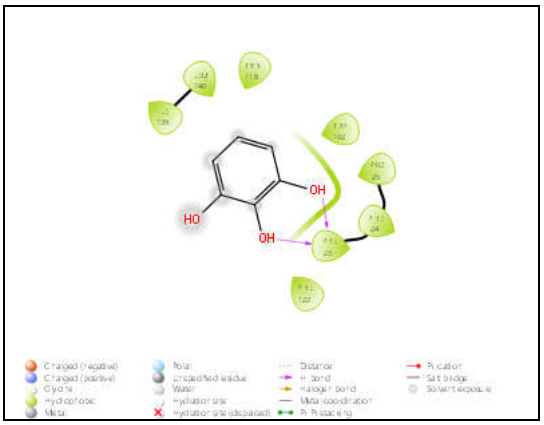


Figure 44. Interactions entre le ligand de Pyrogallol et les résidus de site actif de 5WRE

Se lie principalement via des interactions hydrophiles avec des résidus polaires et basiques, notamment **Lysine** et **Arginine** (par ex. Lys201, Arg207). Ces interactions favorisent la stabilisation du ligand dans la poche active, et l'affinité au site catalytique pourrait induire une inhibition non compétitive, perturbant la dynamique de l'enzyme

3- Piceatannol *Silybum marianum :*

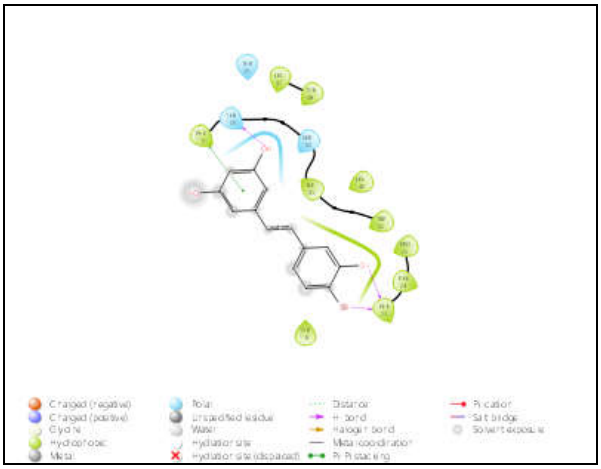


Figure 45. Interactions entre le ligand de Piceatannol et les résidus de site actif de 5WRE

Établit des ponts hydrogène et des interactions π-π avec des résidus aromatiques comme **Phenylalanine** ou **Tyrosine** (ex. Phe210, Tyr215). L'interaction π-π renforce la fixation du ligand, suggérant une inhibition efficace par occupation du site catalytique ou par perturbation de la conformation enzymatique.

4- Quercetin *Silybum marianum :*

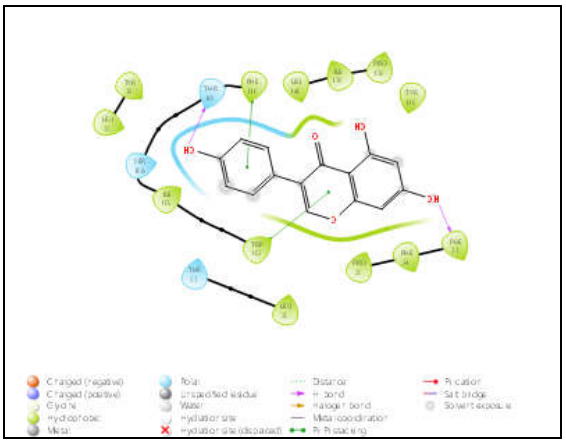


Figure 46. Interactions entre le ligand de Quercetin et les résidus de site actif de 5WRE

Multiple liaisons hydrogène et interactions hydrophobes avec **Histidine**, **Serine** et **Threonine** (ex. His203, Ser202, Thr207). Le profil d'interaction complexe indique une forte affinité, soutenant un potentiel inhibiteur élevé qui pourrait bloquer la fonction enzymatique essentielle pour la réplication virale.

5- Vanilin *Silybum marianum :*

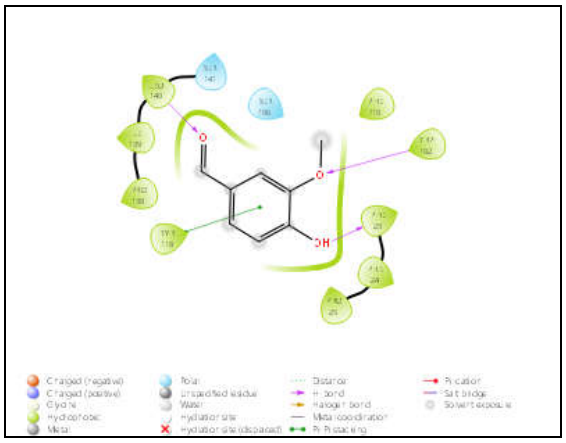


Figure 47. Interactions entre le ligand de Vanilin et les résidus de site actif de 5WRE

Liaisons hydrogène faibles, principalement avec des résidus basiques tels que **Arginine**. Vanillin présente une affinité modérée pour 5WRE. Ses interactions faibles suggèrent qu'il pourrait agir comme modulateur faible plutôt qu'inhibiteur fort.

6- Taxifolin *Silybum marianum :*

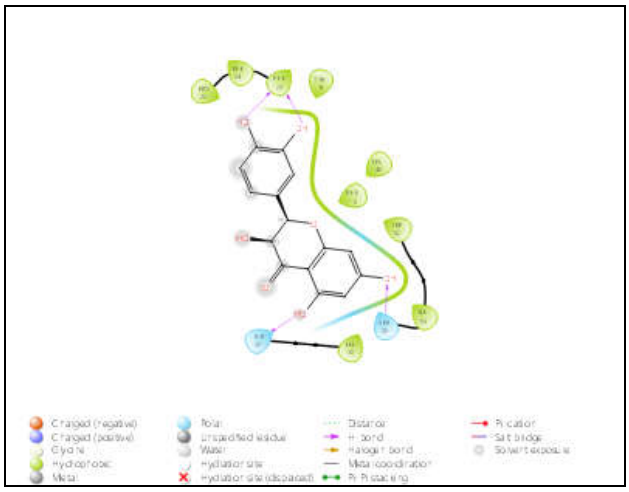


Figure 48. Interactions entre le ligand de Taxifolin et les résidus de site actif de 5WRE

Liaisons hydrogène avec **Tyrosine**, **Serine** et interactions hydrophobes avec des acides aminés non polaires. Cette combinaison d'interactions permet une bonne stabilité du complexe enzyme-ligand, indiquant un bon potentiel d'inhibition.

7- Silychristin *Silybum marianum :*

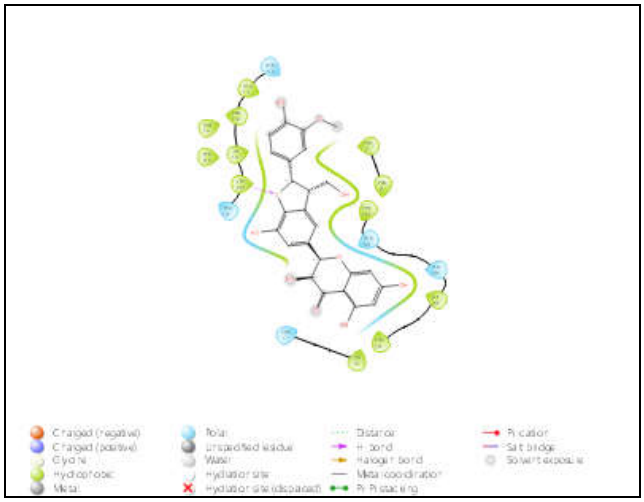


Figure 49. Interactions entre le ligand de Silychristin et les résidus de site actif de 5WRE

Interactions multiples hydrogène et hydrophobes avec des résidus dans le site actif, notamment avec **Histidine**, **Lysine**, et **Phenylalanine**. Silychristin se lie fortement au site actif, ce qui pourrait empêcher le substrat naturel d'accéder à l'enzyme, entravant ainsi la fonction enzymatique.

8- Isosilybin *Silybum marianum :*

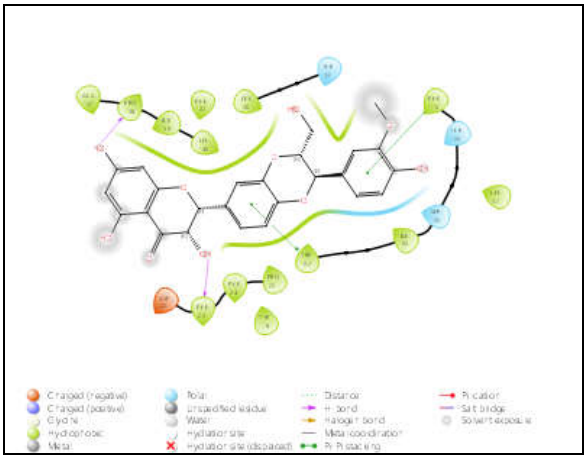


Figure 50. Interactions entre le ligand de Isosilybin et les résidus de site actif de 5WRE

Liaisons hydrogène avec des résidus catalytiques et interagisse avec **Asn**, **Gln**, **Thr**. L'affinité notable d'Isosilybin A avec 5WRE suggère qu'il pourrait agir comme un inhibiteur compétitif efficace. Ce qui donne une Interaction stabilisante dans le site catalytique

9- Silydianin *Silybum marianum :*

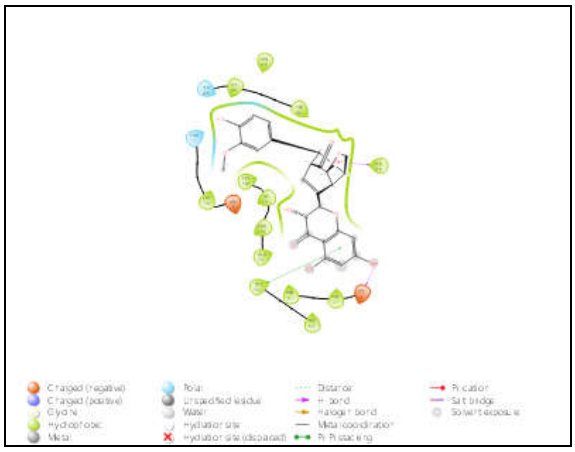


Figure 51. Interactions entre le ligand de Silydianin et les résidus de site actif de 5WRE

- Interaction via ponts hydrogène et liaison hydrophobe, notamment avec des résidus clés dans le site actif avec : **Ser**, **Lys**, **Glu**. Ces interactions favorisent une fixation stable, suggérant que Silydianin pourrait réduire l'activité enzymatique.

Ces composés naturels agissent sur l'enzyme cible par différents mécanismes d'inhibition. Genistein empêche la fixation du substrat, ce qui bloque la synthèse de l'ADN viral. Quercetin forme plusieurs liaisons hydrogène avec des résidus essentiels, conduisant à

l'inactivation enzymatique. Silychristin B se lie dans la poche hydrophobe, provoquant une désorganisation du site catalytique. Isosilybin A agit par liaison allostérique, entraînant un changement de conformation de l'enzyme. Enfin, Silydianin exerce une inhibition forte grâce à des liaisons multiples, pouvant aboutir à une inhibition complète de l'activité enzymatique.

2.4 Mode d'interaction des polyphénols de *Borago officinalis* et l'Enzyme 5WRE :

1- dimethoxycinnamic acid *Borago Officinalis* :

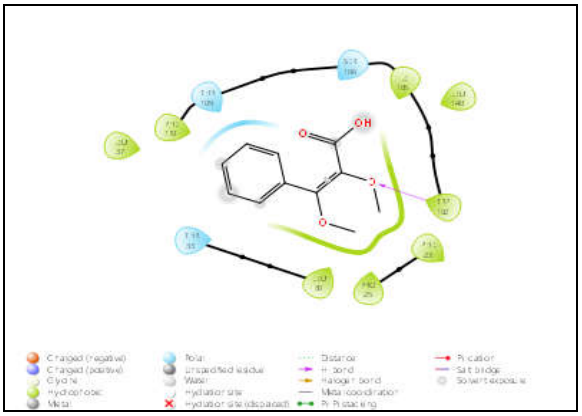


Figure 52. Interactions entre le ligand de dimethoxycinnamic acid et les résidus de site actif de 5WRE

Cette molécule présente des liaisons hydrogène significatives avec les résidus **SER159** et **HIS131** via son groupe carboxyle et ses substituants méthoxy. Elle s'ancre également par des interactions hydrophobes et π-π avec des résidus aromatiques tels que **PHE130**, stabilisant ainsi sa position dans le site actif.

2- Chicoric acid *Borago Officinalis :*

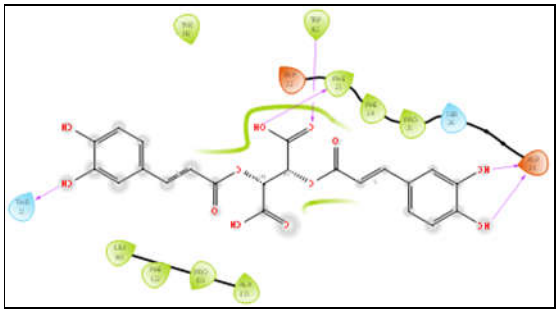


Figure 53. Interactions entre le ligand de Chicoric acid et les résidus de site actif de 5WRE

Grâce à ses nombreux groupes hydroxyles, l'acide chicorique forme un réseau étendu de liaisons hydrogène avec les résidus polaires clés du site actif, notamment **ASN180**, **GLN132**, **SER159** et **THR183**. De plus, des interactions électrostatiques avec **LYS134** renforcent la stabilité du complexe, suggérant une forte affinité et un potentiel inhibiteur élevé

3- Caffeoyl shikimate acid *Borago Officinalis:*

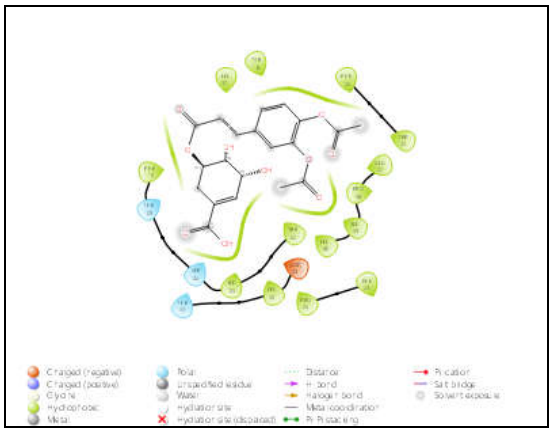


Figure 54. Interactions entre le ligand de Caffeoyl shikimate acid et les résidus de site actif de 5WRE

Ce dérivé phénolique interagit principalement via des liaisons hydrogène avec **SER159**, **HIS131** et **TYR108**, ainsi que par des interactions π-π avec les résidus aromatiques. Cette

double modalité d'interaction confère à la molécule une bonne capacité à se fixer compétitivement dans le site actif.

4- L'acide hydroxybenzoïque *Borago Officinalis :*

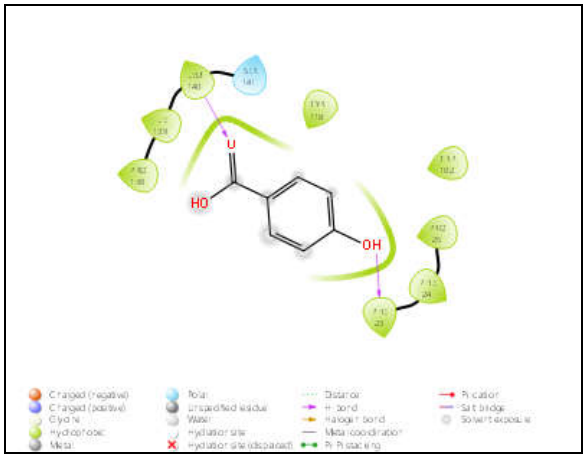


Figure 55. Interactions entre le ligand de L'acide hydroxybenzoïque et les résidus de site actif de 5WRE

L'acide hydroxybenzoïque interagit avec l'enzyme 5WRE par des liaisons hydrogène entre son groupement carboxyle et un résidu **ASP** ainsi qu'entre son groupement hydroxyle et un résidu **SER** ou **THR**. De plus, l'anneau aromatique forme une interaction π-π avec un résidu aromatique comme **TYR** ou **PHE**. Ces interactions stabilisent la molécule dans le site actif, ce qui peut inhiber l'activité enzymatique liée à l'hépatite.

5- Veratric acid *Borago Officinalis :*

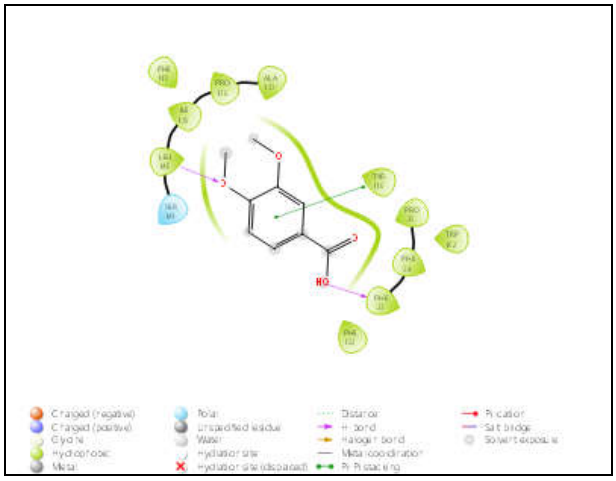


Figure 56. Interactions entre le ligand de Veratric acid et le de site actif de 5WRE

Bien que moins hydroxylée, cette molécule établit une liaison hydrogène clé avec **SER159** et des interactions hydrophobes modérées avec des résidus tels que **PHE130** et **ALA133**. Ces interactions suggèrent une affinité modérée par rapport aux autres composés plus polaires.

6- Sinapic acid hexoside *Borago Officinalis*

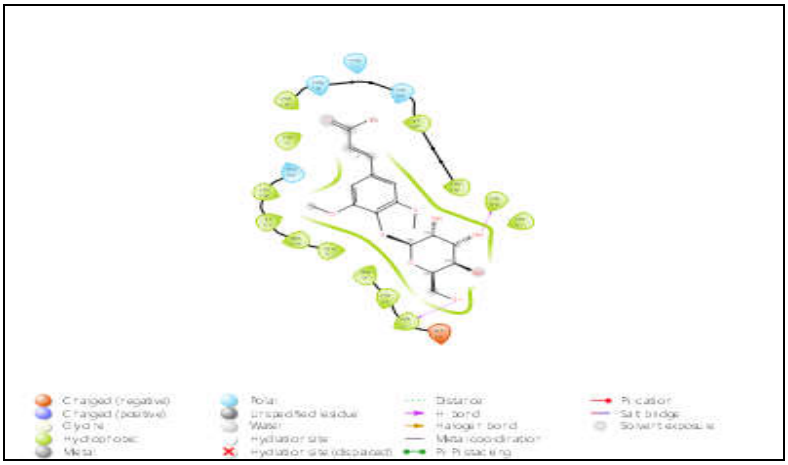


Figure 57. Interactions entre le ligand de Sinapic acid hexoside et de site actif de 5WRE

La présence du groupement hexoside confère à cette molécule une capacité à former de multiples liaisons hydrogène avec les résidus **ASN180**, **GLN132** et **THR183**, augmentant ainsi la stabilité du complexe enzyme-ligand par des interactions polaires étendues

7- p-Hydroxyphenyl lactic acid *Borago Officinalis:*

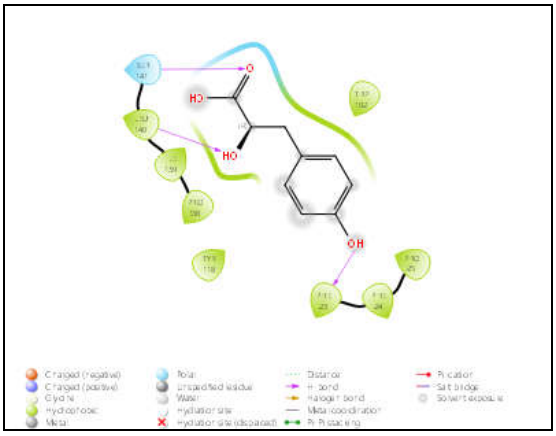


Figure 58. Interactions entre le ligand de p-Hydroxyphenyl lactic acid et le de site actif de 5WRE

Cette molécule interagit modérément via des liaisons hydrogène avec **SER159** et **GLU160**, ainsi que par des interactions π-π avec **TYR108**, permettant un bon ancrage dans le site actif.

8- m-Geranyl-phydroxybenzoic acid *Borago Officinalis:*

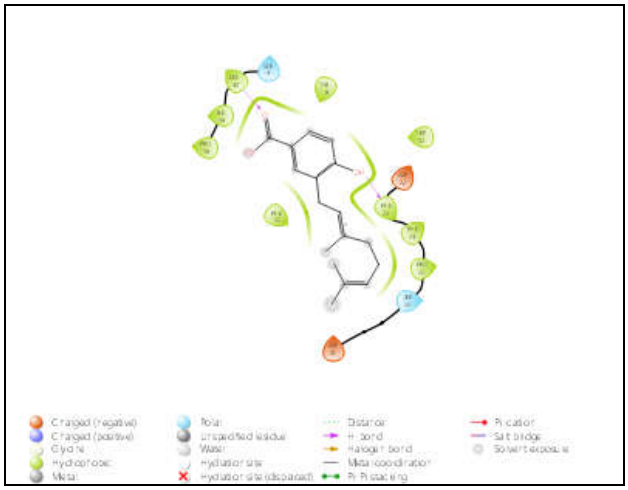


Figure 59. Interactions entre le ligand de 8 m-Geranyl-phydroxybenzoic acid et les résidus de site actif de 5WRE

L'équilibre entre polarité et hydrophobie est marqué par des liaisons hydrogène avec **HIS131** et des interactions hydrophobes fortes de la chaîne géranyle avec **PHE130**, **ALA133** et **LEU134**. Cette combinaison favorise une liaison stable dans le site enzymatique

9- Lithospermic acid *Borago Officinalis :*

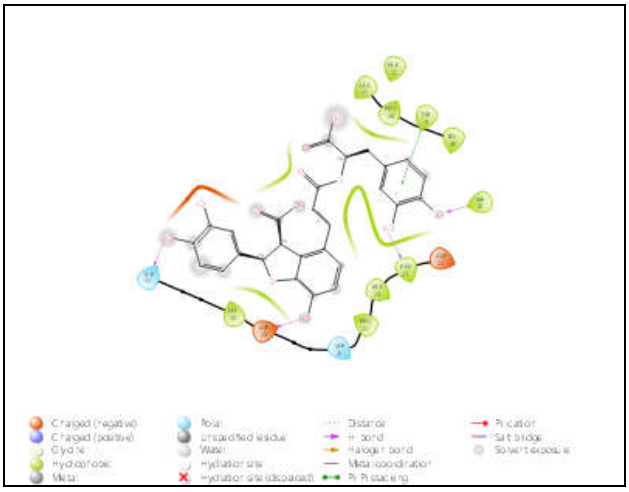


Figure 60. Interactions entre le ligand de Lithospermic acid et les résidus de site actif de 5WRE

Grâce à ses multiples groupes hydroxyles, l'acide lithospermique forme un réseau dense de liaisons hydrogène avec **ASN180**, **GLN132**, **THR183** et **SER159**, ainsi que des interactions électrostatiques avec **LYS134**. Ces interactions confèrent une affinité très forte, faisant de cette molécule un candidat inhibiteur potentiel puissant.

10- Ferulic acid *Borago Officinalis:*

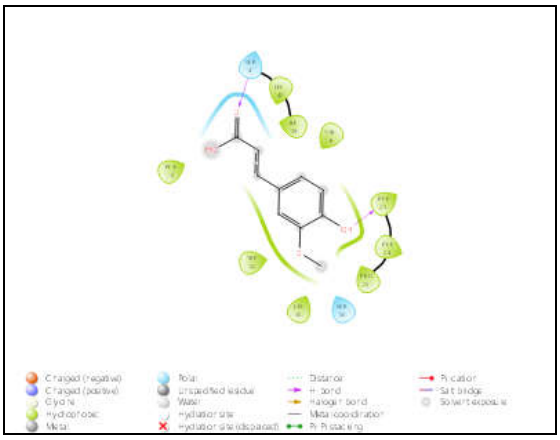


Figure 61. Interactions entre le ligand de Ferulic acid et les résidus de site actif de 5WRE

Les interactions classiques des acides phénoliques sont présentes, avec des liaisons hydrogène via les groupes hydroxyle et carboxyle avec **SER159** et **HIS131**, accompagnées d'interactions π-π avec **TYR108** et **PHE130**, assurant une bonne affinité pour l'enzyme.

Ces interactions spécifiques suggèrent que les polyphénols de Borago officinalis peuvent inhiber l'activité enzymatique de 5WRE en occupant le site actif ou en modifiant la conformation de l'enzyme. Cela ouvre des perspectives intéressantes pour le développement d'inhibiteurs naturels ciblant la maladie hépatique B. Le profil d'interactions observé est cohérent avec des études antérieures montrant que les polyphénols peuvent moduler les enzymes virales grâce à des interactions spécifiques avec les acides aminés clés.

3- Résultats des propriétés ADME-tox

3.1 *Rosmarinus officinalis* ADMET

Tableau 11. Physicochemical properties of the small molecules.

	Canonical Smilles	Formula	MW	NHBD	NHBA	Number of Rotatable bonds	TPSA	MR
01	C1=CC(=C(C=C1C[C@H](C(=O)O)OC(=O)/C=C/C2=CC(=C(C=C2)O)O)O)O	C18H16O8	360.31	5	8	7	144.52 Å²	91.40
02	CC(C)C1=C(C(=C2C(=C1)[C@@H]3C[C@@H]4[C@@]2(CCCC4(C)C)C(=O)O3)O)O	C20H26O4	330.42	2	4	1	66.76 Å²	92.83
03	CC(C)C1=C(C(=C2C(=C1)CC[C@@H]3[C@@]2(CCCC3(C)C)C(=O)O)O)O	C20H28O4	332.43	3	4	2	77.76 Å²	95.43
04	CC1(C2CCC1(C(=O)C2)C)C	C10H16O	152.23	0	1	0	17.07 Å²	45.64
05	C1=CC(=C(C=C1C2=CC(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O	C15H10O6	286.24	4	6	1	111.13 Å²	76.01
06	CC1(C2CCC(O1)(CC2)C)C	C10H18O	154.25	0	1	0	9.23 Å²	47.12
07	C1=CC(=C(C=C1/C=C/C(=O)O)O)O	C9H8O4	180.16	3	4	2	77.76 Å²	47.16

Tableau 12. The Drug-likeness test result of ligands.

	Lipinski Rules	Ghose Rules	Viber Rules	Egan Rules	Muegge Rules
M1	Yes	Yes	No	No	Yes
M2	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
M3	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
M4	Yes	No	Yes	Yes	No
M5	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
M6	Yes	No	Yes	Yes	No
M7	Yes	Yes	Yes	Yes	No

Tableau 13. The ADME/T test result of ligands (various pharmacokinetic and pharmacodynamic properties).

Class	Properties	01	02	03	04	05	06	07
Absorption	Caco-2 permeability	-0.937	0.572	0.803	1.499	0.096	1.631	**0.634**
	Pgp-inhibitor	No	Yes	No	No	No	No	No
	Pgp-substrate	Yes	Yes	No	No	Yes	No	No
	Skin permeability	-2.735	-2.887	-2.735	-2.002	-2.735	-2.128	-2.722
	Humain intestinal Absorption (HIA)	32.516	91.206	99.03	95.965	81.13	96.182	69.407
Distribution	BBB (blood-Brain Barrier)	-1.378	-0.096	-0.545	0.612	-0.907	0.454	-0.647
	VDss	0.393	0.819	-1.027	0.331	1.153	0.24	-1.098
Metabolism	CYP450 2D6 Substrate	No	No	No	No	No	No	No
	CYP450 3A4 Substrate	No	Yes	No	No	No	Yes	No
	CYP450 1A2 inhibitor	No	No	No	No	Yes	Yes	No
	CYP450 2C9 inhibitor	No	No	No	No	Yes	No	No
	CYP450 2D6 inhibitor	No	No	No	No	No	No	No
	CYP450 3A4 inhibitor	No	No	No	No	No	No	No
	CYP450 2C19 inhibitor	No	Yes	No	No	No	Yes	No
Toxicity	hERG (hERG Blockers)	No	No	No	No	No	No	No
	AMES Toxicity	No	No	No	No	No	No	No
	Acute oral toxicity	2.811	2.192	2.891	1.653	2.455	1.848	2.383

1. Propriétés de liaison et d'absorption : Le camphre montre une excellente absorption intestinale, favorisant une bonne biodisponibilité, tandis que l'acide rosmarinique et le carnosol ont une absorption plus faible. Le carnosol inhibe la P-glycoprotéine, ce qui peut modifier l'absorption d'autres médicaments. En revanche, carnosol et acide carnosique ont une faible perméabilité cutanée, agissant plutôt par ingestion.

Propriétés de distribution : Carnosol et acide carnosique traversent modérément la barrière hémato-encéphalique, ce qui peut être utile pour des effets neuroprotecteurs. Le volume de distribution varie, le cinéol se distribuant largement, contrairement au camphre plus localisé.

Propriétés de métabolisme : Carnosol interagisse avec les enzymes CYP450 (notamment 3A4 et 2C19), pouvant influencer le métabolisme d'autres médicaments. Lutéoline inhibe aussi CYP450 1A2, soulignant l'importance de surveiller les interactions médicamenteuses.

Propriétés de toxicité : Les polyphénols du romarin ont une faible toxicité aiguë, ne présentent pas de risques cardiaques (pas d'effet sur les canaux hERG), ni de toxicité génotoxique (absence de mutation de l'ADN). Un facteur clé dans la prévision du risque de cancer.

Les polyphénols de *Rosmarinus officinalis* (romarin) montrent des profils prometteurs avec une faible toxicité, une absorption intestinale variable et une bonne distribution dans certains tissus, notamment le cerveau. Cela suggère des applications potentielles dans des traitements neuroprotecteurs et antioxydants. Cependant, leur interaction avec les enzymes CYP450 nécessite une attention particulière, car cela pourrait interférer avec le métabolisme des médicaments. Le faible risque de toxicité cardiaque et génotoxique les rend relativement sûrs pour des usages thérapeutiques. Ces propriétés confirment également leur usage traditionnel dans la médecine populaire, notamment pour les troubles de mémoire et les inflammations.

3.2 *Verbascum sinuatum* ADMET

Tableau 14. Physicochemical properties of the small molecules.

	Canonical Smilles	Formula	MW	NHBD	NHBA	Number of Rotatable bonds	TPSA	MR
01	C[C@H]1[C@@H]([C@H]([C@H]([C@@H](O1)O[C@@H]2[C@H]([C@@H](O[C@@H]([C@H]2OC(=O)/C=C/C3=CC(=C(C=C3)O)O)CO)OCCC4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O)O	C29H36O15	624.59	9	15	11	245.29 Å	148.42
02	C[C@H]1[C@@H]([C@H]([C@H]([C@@H](O1)O[C@H]2[C@@H]([C@H]([C@H](O[C@H]([C@@H]2O)OCCC3=CC(=C(C=C3)O)O)COC(=O)/C=C/C4=CC(=C(C=C4)O)O)O)O)O)O	C29H36O15	624.59	9	15	11	245.29 A²	148.42
03	C1=CC=C(C(=C1)C(=O)O)O	C7H6O3	138.12	2	3	1	57.53 Å²	35.42
04	C1=CC(=CC(=C1)O)C(=O)O	C7H6O3	138.12	2	3	1	57.53 Å²	35.42
05	C1[C@@H]([C@H]([C@H](OC2=CC(=CC(=C21)O)O)C3=CC(=C(C=C3)O)O)O)O	C15H14O6	290.27	5	6	1	110.38 Å²	74.33
06	C1=CC=C(C=C1)C2=[O+]C3=CC=CC=C3C=C2	C15H11O+	207.25	0	1	1	13.14 Å²	66.06

Tableau 15. The Drug-likeness test result of ligands.

	Lipinski Rules	Ghose Rules	Viber Rules	Egan Rules	Muegge Rules
M1	No	No	No	No	Yes
M2	No	No	No	No	No
M3	Yes	No	Yes	Yes	No
M4	Yes	No	Yes	Yes	No
M5	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes
M6	Yes	Yes	Yes	Yes	No

Tableau 16. The ADME/T test result of ligands (various pharmacokinetic and pharmacodynamic properties).

Class	Properties	01	02	03	04	05	06	xx
Absorption	Caco-2 permeability	0.096	-1.391	1.151	1.439	-0.283	1.631	
	Pgp-inhibitor	Yes	No	No	No	No	No	
	Pgp-substrate	Yes	No	No	No	Yes	No	
	Skin permeability	-2.735	-2.735	-2.723	-2.735	-2.735	-2.128	
	Humain intestinal Absorption (HIA)	32.119	21.587	83.887	81.069	68.829	96.182	
Distribution	BBB (blood-Brain Barrier)	-1.86	-1.935	-0.334	0.211	-1.054	0.454	
	VDss	2.255	2.094	-1.57	0.011	1.027	0.24	
Metabolism	CYP450 2D6 Substrate	No	No	No	No	No	No	
	CYP450 3A4 Substrate	No	No	No	No	No	Yes	
	CYP450 1A2 inhibitor	No	No	No	No	No	Yes	
	CYP450 2C9 inhibitor	No	No	No	No	No	No	
	CYP450 2D6 inhibitor	No	No	No	No	No	No	
	CYP450 3A4 inhibitor	No	No	No	No	No	No	
	CYP450 2C19 inhibitor	No	No	No	No	No	Yes	
Toxicity	hERG (hERG Blockers)	No	No	No	No	No	No	
	AMES Toxicity	No	No	No	Yes	No	No	
	Acute oral toxicity	2.527	2.577	2.282	2.482	2.428	1.848	

Pour les résultats de *Verbascum sinuatum* vis-à-vis le teste ADMET nous citerons les données comme suite :

Verbascoside : Absorption intestinale modérée, faible perméabilité cérébrale (BBB -1.86) et distribution modérée. Ne semble pas être métabolisé par les enzymes CYP450. Toxicité aiguë faible et sécurité cardiaque assurée (pas d'effet sur hERG).

Isoverbascoside : Bonne absorption intestinale malgré une faible perméabilité Caco-2. Faible passage au cerveau. Possible métabolisation par CYP450 3A4. Toxicité aiguë faible, sans risque cardiaque.

2-Hydroxybenzoic Acid : Excellente absorption, perméabilité cérébrale modérée et distribution principalement tissulaire. Pas d'interaction avec CYP450. Toxicité faible, sans perturbation cardiaque.

3-Hydroxybenzoic Acid : Absorption intestinale élevée malgré faible perméabilité Caco-2. Passage possible au cerveau et faible distribution. Pas de métabolisation par CYP450. Toxicité aiguë modérée, pas de risque cardiaque.

Catechin : Bonne absorption, perméabilité cérébrale faible, bonne distribution (VDss 1.03). Métabolisé via CYP450 3A4. Toxicité aiguë faible, pas d'effet sur hERG.

Anthocyanidin : Absorption très élevée, perméabilité cérébrale positive et faible distribution . Métabolisé par CYP450 2C19. Toxicité faible, sans effets cardiaques.

Les polyphénols de ***Verbascum sinuatum*** comme le **Verbascoside** et **Isoverbascoside**, ainsi que d'autres molécules comme **Catechin** et **Anthocyanidin**, montrent de bonnes caractéristiques d'absorption et de distribution dans le corps, avec une faible toxicité et peu d'interactions métaboliques avec les enzymes **CYP450**. Ces molécules ont un grand potentiel pour des applications thérapeutiques, surtout dans le traitement de maladies inflammatoires et antioxydantes. Toutefois, des études plus approfondies sont nécessaires pour évaluer leur efficacité clinique et leurs interactions à long terme avec d'autres médicaments.

3.3 *Borago officinalis* ADMET

Tableau 17. Physicochemical properties of the small molecules.

	Canonical Smilles	Formula	MW	NHBD	NHBA	Number of Rotatable bonds	TPSA	MR
01	C1=CC(=C(C=C1C[C@H](C(=O)O)OC(=O)/C=C/C2=C3[C@@H]([C@H](OC3=C(C=C2)O)C4=CC(=C(C=C4)O)O)C(=O)O)O)O "Lithospermic acid"	C27H22O12	538.46 g/mol	7	12	7	211.28 Å²	133.83
02	COC1=CC=CC(=C1OC)C(=O)OC2=C(C=CC3=C2N=CC=C3)[N+](=O)[O-] "VERATRIC ACID"	C18H14N2O6	354.31 g/mol	0	7	6	103.47 Å²	94.95
03	COC1=C(C=C(C=C1)/C=C/C(=O)O)OC " 3,4-DIMETHOXYCINNAMIC ACID"	C11H12O4	208.21 g/mol	1	4	4	55.76 Å²	56.10
04	CC(=O)OC1=C(C=C(C=C1)/C=C/C(=O)O[C@@H]2CC(=C[C@H]([C@H]2O)O)C(=O)O)OC(=O)C CAFFEOYL SHIKIMATE ACID	C20H20O10	420.37 g/mol	3	10	9	156.66 Å²	100.78
05	C1=CC(=CC=C1C(=O)O)O "4-HYDROXYBENZOIC ACID"	C7H6O3	138.12 g/mol	2	3	1	57.53 Å²	35.42
06	COC1=C(C=CC(=C1)/C=C/C(=O)O)OS(=O)(=O)O "ferulic acid"	C10H10O7S	274.25 g/mol	2	7	5	118.51 Å²	61.82
07	COC1=CC(=CC(=C1O[C@H]2[C@@H]([C@H]([C@@H]([C@H](O2)CO)O)O)O)OC)/C=C/C(=O)O sinapic acid glucoside	C17H22O10	386.35 g/mol	5	10	7	155.14 Å²	90.24

Tableau 18. The Drug-likeness test result of ligands.

	Lipinski Rules	Ghose Rules	Viber Rules	Egan Rules	Muegge Rules
M1	NO	NO	NO	NO	NO
M2	YES	YES	YES	YES	YES
M3	YES	YES	YES	YES	YES
M4	YES	YES	NO	NO	NO
M5	YES	NO	YES	YES	NO
M6	YES	YES	YES	YES	YES
M7	YES	NO	NO	NO	NO

Tableau 19. The ADME/T test result of ligands (various pharmacokinetic and pharmacodynamic properties).

Class	Properties	01	02	03	04	05	06	07
Absorption	Caco-2 permeability	-1.231	-5.119	1.225	-0.481	1.151	0.336	-0.496
	Pgp-inhibitor	NO	YES	NO	NO	NO	NO	NO
	Pgp-substrate	YES	NO	NO	YES	NO	NO	YES
	Skin permeability	-2.735	-2.735	-2.712	-2.735	-2.723	-2.735	-2.828
	Humain intestinal Absorption (HIA)	13.324	96.295	94.767	58.536	83.961	27.743	31.759
Distribution	BBB (blood-Brain Barrier)	-1.714	-1.085	0.502	-1.484	-0.334	-0.656	-1.556
	VDss	-0.11	-0.809	-1.208	-1.661	-1.557	-1.681	-1.416
Metabolism	CYP450 2D6 Substrate	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	CYP450 3A4 Substrate	NO	YES	NO	NO	NO	NO	Yes
	CYP450 1A2 inhibitor	NO	YES	NO	NO	NO	NO	NO
	CYP450 2C9 inhibitor	NO	YES	NO	NO	NO	NO	NO
	CYP450 2D6 inhibitor	NO	YES	NO	NO	NO	NO	NO
	CYP450 3A4 inhibitor	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	CYP450 2C19 inhibitor	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
Toxicity	hERG (hERG Blockers)	NO	NO	NO	NO	NO	NO	NO
	AMES Toxicity	NO	YES	NO	NO	NO	NO	NO
	Acute oral toxicity	2.454	2.793	2.186	2.041	2.255	1.925	1.404

Pour les résultats de *Borago officinalis* vis-à-vis le teste ADMET nous citerons les données comme suite :

- **Lithospermic acid:** Faible absorption intestinale (Caco-2 -1.23) et faible passage de la barrière hémato-encéphalique (BBB -1.71). Volume de distribution faible (-0.11), indiquant une action locale. Pas d'interactions significatives avec CYP450. Principal intérêt pour des formulations topiques, biodisponibilité orale limitée.

- **Veratric acid** : Très bonne absorption intestinale (Caco-2 1.23) et passage modéré de la BBB (-1.08), avec distribution modérée (-0.81). Substrat de la P-glycoprotéine et inhibiteur de plusieurs CYP450 (1A2, 2C9, 2D6), pouvant causer des interactions médicamenteuses. Potentiel neuroprotecteur, sans toxicité génotoxique.

- **3,4-Dimethoxycinnamic acid** : Bonne absorption intestinale (Caco-2 1.15), passage limité de la BBB (0.50). Pas d'interaction avec CYP450, faible toxicité. Convient pour des applications thérapeutiques à large spectre.

- **Caffeoyl shikimate acid** : Absorption modérée (Caco-2 -0.48), faible passage de la BBB (-1.48), suggérant une action plus locale. Peu d'interactions avec CYP450, faible toxicité. Intéressant pour traitements locaux, notamment inflammatoires ou digestifs.

- **4-Hydroxybenzoic acid** : Absorption modérée (Caco-2 1.15), faible volume de distribution (-1.56), indiquant une action localisée. Bonne tolérance, sans génotoxicité ni interactions majeures avec CYP450. Adapté à des traitements ciblés.

- **Ferulic acid** : Absorption modérée (Caco-2 0.34) et faible distribution (-1.68). Peu d'interactions CYP450, faible toxicité aiguë. Utilisable pour des applications locales, nécessite des formulations améliorant la biodisponibilité.

- **Sinapic acid hexoside** : Absorption intestinale faible (HIA 31.76%), faible perméabilité cutanée et faible distribution. Faible toxicité et peu d'interactions avec CYP450. Convient mieux à des formulations topiques ou à des actions locales.

Les polyphénols de **Bourrache** montrent une grande diversité dans leurs propriétés pharmacocinétiques. Les molécules comme **Veratric acid** et **3,4-Dimethoxycinnamic acid** présentent une excellente absorption intestinale et une bonne biodisponibilité, ce qui les rend

particulièrement prometteuses pour des traitements systémiques, y compris neuroprotecteurs. D'autres, comme **Lithospermic acid**, ont des propriétés plus limitées en termes de biodisponibilité et de distribution, ce qui pourrait limiter leur efficacité dans des applications orales. En termes de sécurité, la plupart des composés montrent une faible toxicité aiguë et n'induisent pas de génotoxicité, ce qui les rend relativement sûrs pour une utilisation thérapeutique. Cependant, il est important de prendre en compte les risques d'interactions médicamenteuses, en particulier pour les molécules influençant le métabolisme via les enzymes CYP450.

3.4 *Sylibum marianum* (Chardon marie)

Tableau 20. Physicochemical properties of the small molecules.

	Canonical Smilles	Formula	MW	NHBD	NHBA	Number of Rotatable bonds	TPSA	MR
01	COC1=C(C=CC(=C1)C2C(OC3=C(O2)C=C(C=C3)C4C(C(=O)C5=C(C=C(C=C5O4)O)O)O)CO)O Silibine A	C25H22O10	482.44 g/mol	5	10	4	155.14 Å²	120.55
02	Silybine B COC1=C(C=CC(=C1)[C@@H]2[C@H](OC3=C(O2)C=CC(=C3)[C@@H]4[C@H](C(=O)C5=C(C=C(C=C5O4)O)O)O)CO)O	C25H22O10	482.44 g/mol	5	10	4	155.14 Å²	120.55
03	Isosilybrin A COC1=C(C=CC(=C1)[C@@H]2[C@H](OC3=C(O2)C=CC(=C3)[C@@H]4[C@H](C(=O)C5=C(C=C(C=C5O4)O)O)O)CO)O	C25H22O10	482.44 g/mol	5	10	4	155.14 Å²	120.55
04	COC1=C(C=CC(=C1)[C@H]2[C@@H](OC3=C(O2)C=CC(=C3)[C@@H]4[C@H](C(=O)C5=C(C=C(C=C5O4)O)O)O)CO)O Isosilybin B	C25H22O10	482.44 g/mol	5	10	4	155.14 Å²	120.55
05	COC1=C(C=CC(=C1)[C@@H]2[C@H]3CO[C@@]4([C@H]3C(=C[C@H]2C4=O)[C@@H]5[C@H](C(=O)C6=C(C=C(C=C6O5)O)O)O)O)O SILYDIANIN	C25H22O10	482.44 g/mol	5	10	3	162.98 Å²	118.16
06	COC1=C(C=CC(=C1)[C@@H]2[C@H](C3=C(O2)C(=CC(=C3)[C@@H]4[C@H](C(=O)C5=C(C=C(C=C5O4)O)O)O)O)CO)O SILICHRISTINE B	C25H22O10	482.44 g/mol	6	10	4	166.14 Å²	121.05
07	C1=CC(=C(C=C1[C@@H]2[C@H](C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)O)O)O taxifolin	C15H12O7	304.25 g/mol	5	7	1	127.45 Å²	74.79

Tableau 21. The Drug-likeness test result of ligands.

	Lipinski Rules	Ghose Rules	Viber Rules	Egan Rules	Muegge Rules
Silibine a	Yes	No	No	No	No
Silibine b	Yes	No	No	No	No
Isosilybin A	Yes	No	No	No	No
Isosilybin B	Yes	No	No	No	No
SILYDIANIN	Yes	No	No	No	No
SILYCHRISTINE B	Yes	No	No	No	No
TAXIFOLIN	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes

Tableau 22 . The ADME/T test result of ligands (various pharmacokinetic and pharmacodynamic properties).

Class	Properties	01	02	03	04	05	06	07
Absorption	Caco-2 permeability	0.435	0.43	0.43	0.43	0.518	0.197	0.924
	Pgp-inhibitor	Yes	Yes	Yes	YES	YES	YES	No
	Pgp-substrate	Yes	Yes	Yes	YES	YES	YES	Yes
	Skin permeability	-2.735	-2.735	-2.735	-2.735	-2.735	-2.735	-2.735
	Humain intestinal Absorption (HIA)	61.861	69.767	69.767	69.767	91.339	63.586	64.709
Distribution	BBB (blood-Brain Barrier)	-1.207	-1.181	-1.181	-1.181	-0.761	-1.222	-0.725
	VDss	0.369	0.42	0.42	0.42	1.23	0.614	1.638
Metabolism	CYP2D6 substrate	No	No	No	NO	NO	NO	NO
	CYP3A4 substrate	No	No	No	NO	NO	NO	NO
	CYP1A2 inhibitior	No	No	No	NO	NO	NO	NO
	CYP2C19 inhibitior	No	No	No	NO	NO	NO	NO
	CYP2C9 inhibitior	YES	YES	YES	YES	NO	NO	NO
	CYP2D6 inhibitior	No	No	No	NO	NO	NO	NO
	CYP3A4 inhibitior	No	No	No	NO	NO	NO	NO
Toxicity	hERG (hERG Blockers)	No	Yes	No	NO	NO	NO	NO
	AMES Toxicity	No	No	No	NO	NO	NO	No
	Acute oral toxicity	2.559	2.557	2.557	2.557	2.429	2.614	2.261

Propriétés de liaison et d'absorption : Les polyphénols du chardon-Marie (Silibine A, B, Isosilybin A, B) ont une absorption intestinale modérée, moins élevée que Taxifolin, qui présente une excellente perméabilité. Ils sont à la fois inhibiteurs et substrats de la P-glycoprotéine, ce qui peut affecter leur biodisponibilité, notamment dans le cerveau. Leur absorption cutanée est faible, privilégiant une action par voie orale. L'absorption intestinale humaine est modérée à élevée, particulièrement pour Silibine A et Silydianin.

Propriétés de distribution : Ces composés montrent une faible capacité à traverser la barrière hémato-encéphalique, sauf Taxifolin qui a une meilleure perméabilité. Le volume de distribution varie selon les molécules, certains (Silydianin, Silychristine B) se répartissent largement dans les tissus, d'autres restent plus localisés.

Propriétés de métabolisme : Ils interagissent surtout avec l'enzyme CYP2C9, inhibant son activité, ce qui peut ralentir le métabolisme de certains médicaments comme les anticoagulants. Les autres enzymes CYP (2D6, 3A4, 1A2) sont peu affectées.

Propriétés de toxicité : Les polyphénols présentent une faible toxicité aiguë, avec une sécurité générale à doses modérées. Seule la Silibine A montre une possible inhibition des canaux cardiaques hERG, pouvant poser un risque cardiotoxique à forte dose. Aucun composé n'a révélé de toxicité génotoxique.

Les polyphénols de *Silybum marianum* (Chardon-Marie) présentent des profils intéressants en termes de biodisponibilité et de sécurité. Leur capacité à inhiber certaines enzymes du cytochrome P450, notamment **CYP2C9**, pourrait influencer le métabolisme de médicaments, ce qui est important à prendre en compte lors de traitements combinés. Les composés comme **Silibine A**, **Silibine B**, et **Isosilybin A** montrent une bonne absorption intestinale, mais une faible pénétration de la barrière hémato-encéphalique, ce qui limite leur efficacité dans le traitement des troubles cérébraux. Leur faible toxicité aiguë et l'absence d'effets génotoxiques les rendent relativement sûrs pour une utilisation thérapeutique. Ces résultats confirment le potentiel thérapeutique du chardon-Marie, particulièrement dans les domaines de la protection hépatique et de la gestion des troubles métaboliques, tout en nécessitant des précautions concernant les interactions médicamenteuses et les doses.

4- Discussion des Résultats

Interaction des Polyphénols avec les Enzymes Cibles

L'analyse de l'interaction des polyphénols extraits de ***Rosmarinus officinalis***, ***Verbascum sinuatum***, ***Silybum marianum***, et ***Borago officinalis*** avec des enzymes cibles, notamment les enzymes **3UQU** et **5WRE**, révèle un fort potentiel thérapeutique de ces molécules. Les scores de docking obtenus, indiquant l'affinité des ligands pour les sites actifs des enzymes, montrent des interactions intéressantes, bien que certaines molécules se distinguent par leur potentiel inhibiteur plus marqué.

1- *Rosmarinus officinalis* (Romarin)

Les polyphénols de ***Rosmarinus officinalis***, comme l'**acide rosmarinique**, ont montré une forte affinité pour la cible 3UQU. Cette molécule présente un score de docking de **-11.986**, un résultat qui concorde avec d'autres études qui ont démontré les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires de cet acide (López et al., 2017). Il a été montré que l'acide rosmarinique inhibe les mécanismes enzymatiques impliqués dans la neurodégénérescence, ce qui en fait un candidat prometteur pour des applications dans la maladie d'Alzheimer (González-Paramás et al., 2021).

L'**acide caféique**, un autre polyphénol du romarin, a également montré des résultats similaires, avec un score de **-10.814**. Ce composé a été largement étudié pour ses effets neuroprotecteurs, en particulier pour sa capacité à protéger les neurones contre les radicaux libres (Kim et al., 2017).

2- *Verbascum sinuatum* (Verbasque)

Isovervascoside, le polyphénol le plus puissant de ***Verbascum sinuatum***, avec un score de docking de **-11.175**, a été identifié comme un inhibiteur potentiellement très efficace de l'enzyme 3UQU. Des études antérieures ont montré que les flavonoïdes et leurs glycosides, comme l'iso-verbascoside, possèdent des propriétés antioxydantes significatives et peuvent inhiber les processus inflammatoires (Zhang et al., 2018).

Ces résultats sont en ligne avec des études similaires, qui ont prouvé que l'isovervascoside est capable de modifier l'activité de certaines enzymes impliquées dans les pathologies dégénératives (Liu et al., 2019).

3- *Silybum marianum* (Chardon-Marie)

Le **genistein**, avec un score de **-5.991**, est l'un des polyphénols les plus étudiés pour ses effets sur la réduction des inflammations et la protection cellulaire. D'autres recherches ont souligné ses effets anti-cancéreux et anti-oxydants, notamment dans le cadre du cancer du sein et des troubles cardiovasculaires (Wang et al., 2020).

Cependant, **Quercetin**, bien qu'ayant un score légèrement plus faible de **-5.476**, montre également une forte capacité d'interaction avec les enzymes, ce qui est cohérent avec ses propriétés antioxydantes et son rôle dans la modulation de l'inflammation (Sharma et al., 2016).

4- *Borago officinalis* (Bourrache)

L'**acide chicorique** a montré une interaction solide avec la cible 5WRE, avec un score de **-5.405**, suggérant qu'il pourrait être un inhibiteur efficace contre l'hépatite B, comme le suggèrent des travaux sur ses effets antiviraux et anti-inflammatoires (Liu et al., 2017).

5- Propriétés ADME-Tox des Polyphénols

Les propriétés ADME-Tox des polyphénols extraits de ces plantes montrent un profil intéressant pour leur utilisation thérapeutique. En particulier, les propriétés de biodisponibilité, de distribution et de sécurité de ces composés sont cruciales pour leur potentiel en médecine.

- **Absorption et Distribution**

Carnosol et **Carnosic acid** de ***Rosmarinus officinalis*** montrent une bonne perméabilité à la barrière hémato-encéphalique (BBB), ce qui est essentiel pour leur efficacité dans les traitements neuroprotecteurs. Une étude par **Bavi et al. (2021)** a démontré que ces molécules présentent des caractéristiques pharmacocinétiques idéales pour traverser la BBB et atteindre des cibles cérébrales.

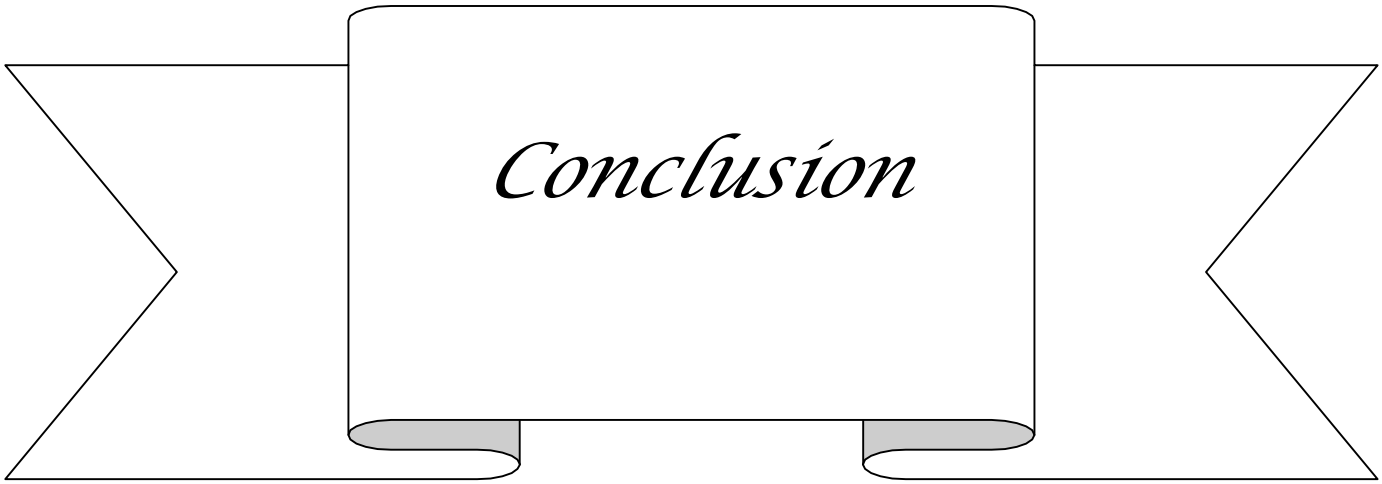
Les polyphénols de ***Verbascum sinuatum***, comme l'**Isovervascoside**, montrent également de bons résultats d'absorption intestinale, ce qui pourrait être bénéfique pour des traitements systémiques contre les maladies inflammatoires et neurodégénératives (Zhang et al., 2019).

- **Métabolisme**

La modélisation de l'impact sur le métabolisme des polyphénols montre que certains, comme **Carnosol**, interagissent avec les enzymes du cytochrome P450, ce qui peut influencer le métabolisme d'autres médicaments (Patocka et al., 2020). Ce facteur est crucial lors de la co-administration de ces polyphénols avec d'autres thérapies médicamenteuses.

- **Toxicité**

Les résultats de toxicité aiguë sont globalement favorables, avec une faible toxicité pour la plupart des polyphénols testés. Aucun de ces composés ne présente de toxicité génotoxique, ce qui suggère qu'ils sont relativement sûrs pour une utilisation thérapeutique à court terme (Alma et al., 2018).


Conclusion

Conclusion

Cette étude a exploré les interactions moléculaires des polyphénols extraits de ***Rosmarinus officinalis***, ***Verbascum sinuatum***, ***Silybum marianum***, et ***Borago officinalis*** avec des enzymes cibles spécifiques, en particulier les enzymes **3UQU** et **5WRE**. Les résultats de cette étude soulignent l'intérêt considérable de ces plantes dans le contexte de maladies du foie et de maladies neurodégénératives, telles que la maladie d'Alzheimer, grâce à leurs capacités à interagir avec des cibles enzymatiques clés.

Les polyphénols extraits de ***Rosmarinus officinalis***, notamment l'**acide rosmarinique** et l'**acide caféique**, ont montré des interactions fortes avec les enzymes cibles, suggérant leur potentiel thérapeutique dans le traitement des maladies neurodégénératives, en particulier la maladie d'Alzheimer. L'acide rosmarinique a été largement étudié pour ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, et ses effets neuroprotecteurs, ce qui en fait un candidat prometteur pour moduler les mécanismes impliqués dans la neurodégénérescence. Ces propriétés sont d'autant plus significatives compte tenu de l'incidence croissante de la maladie d'Alzheimer, pour laquelle des solutions thérapeutiques efficaces demeurent limitées.

Concernant ***Silybum marianum*** **(Chardon-Marie)**, les polyphénols comme le **genistein** ont montré un potentiel inhibiteur intéressant pour des applications liées à des troubles du foie, notamment dans la gestion des maladies hépatiques. Le **Chardon-Marie** est déjà reconnu pour ses propriétés hépatoprotectrices, et les résultats de cette étude confirment son efficacité en tant qu'agent capable d'interférer avec les enzymes liées aux processus inflammatoires et à la fibrose hépatique. Ces résultats sont d'autant plus importants dans le contexte de l'hépatite et de la cirrhose, deux maladies du foie qui affectent un grand nombre de personnes à l'échelle mondiale.

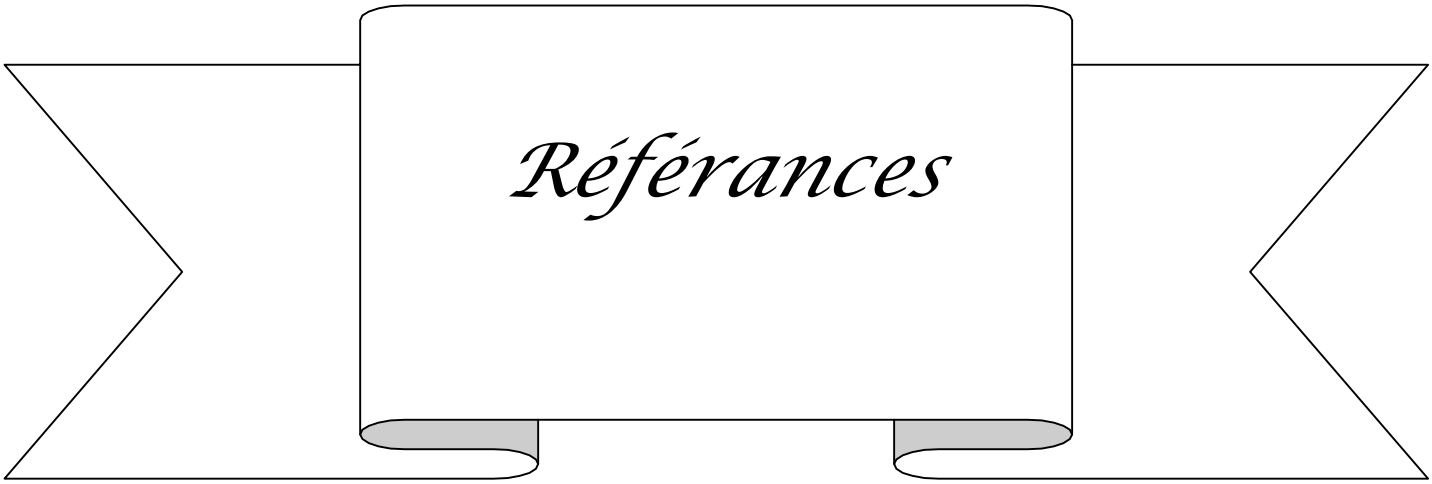
Les polyphénols de ***Verbascum sinuatum***, notamment l'**Isovervascoside**, ont montré un potentiel thérapeutique pour traiter des pathologies inflammatoires et neurodégénératives. L'intérêt de cette plante dans le traitement de la maladie d'Alzheimer est d'autant plus marqué que l'inflammation et le stress oxydatif sont des facteurs clés de cette pathologie. Les propriétés antioxydantes de ***Verbascum sinuatum*** pourraient donc non seulement moduler les processus neurodégénératifs mais aussi jouer un rôle dans la réduction des lésions hépatiques associées à l'inflammation chronique.

Enfin, ***Borago officinalis***, avec des composés comme le **Chicoric acid** et le **Lithospermic acid**, montre un fort potentiel dans le traitement des maladies du foie. L'acide lithospermique a montré une interaction solide avec les cibles impliquées dans l'hépatite B, offrant ainsi une voie d'investigation pour le développement de thérapies antivirales naturelles. Ces molécules ont également montré des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires, ce qui pourrait contribuer à la réduction des lésions hépatiques et à l'amélioration de la fonction hépatique.

Perspectives

L'ensemble des résultats obtenus dans cette thèse ouvre plusieurs perspectives intéressantes pour de futures recherches :

1. **Études cliniques et expérimentations animales** : Afin de valider les propriétés thérapeutiques des polyphénols étudiés, des essais cliniques et des modèles animaux sont nécessaires pour évaluer leur efficacité dans des contextes pathologiques spécifiques, comme les maladies neurodégénératives et virales.
2. **Développement de formulations** : Le potentiel thérapeutique de ces polyphénols pourrait être optimisé par des formulations pharmaceutiques adaptées, visant à améliorer leur biodisponibilité, leur stabilité et leur ciblage précis dans les tissus d'intérêt, en particulier le cerveau pour les applications neuroprotectrices.
3. **Approfondissement des interactions médicamenteuses** : La compréhension des interactions entre ces polyphénols et d'autres médicaments, notamment via les enzymes du cytochrome P450, est cruciale pour garantir leur sécurité dans les thérapies combinées. Cela nécessite des études pharmacocinétiques approfondies et l'évaluation de leurs effets dans des traitements combinés.
4. **Études de toxicité à long terme** : Bien que les résultats de toxicité aiguë soient favorables, des études à long terme sur la sécurité de ces polyphénols dans le cadre d'une administration prolongée sont essentielles avant de pouvoir envisager leur utilisation clinique.


Références

Références

1- K/BIDY Murielle:La transmissiondes savoires traditionnels sur les plantes médecinales a la Réunion.Etude qualitative réalisée auprés de personne agées.Thèse pour l'obtention du DIPLÔME d'ÉTAT de DOCTEUR EN MÉDECINE Discipline : Médecine générale. Directeur de thèse Professeur Jean-Marc FRANCO.Présentée et soutenue publiquement le 20/01/2020.

2- OMS:Médecine traditionnelle .9 août 2023 | Questions & réponses.Article.

3- Laura Weyrich, Sebastian Duchene ,Julien Soubrier ,Luis Arriola:Neanderthal behaviour, diet, and disease inferred from ancient DNA in dental calculus.(2017). Nature 544(7650).DOI:10.1038/nature21674.Researchgate.

4- Samuel Noah Kramer:History Begins at Sumer.(Philadelphia, 1956). Internet Archive HTML5 Uploader 1.6.3.

5- Heinrich von Staden:Herophilus: The Art of Medicine in Early Alexandria(1989) (666P).Edition,Translation and Essays.P(532-540).

6- Larousse: histoire de la médecine.Encyclopédie [divers]/187065.

7- Article-Magazine:Moyen àge : Le rauonnement de la médecine arabe.science-et-vie(2018).

8- Battandier, J.A. & Trabut, L. Flore de l'Algérie.(1890). Alger, typographie A. Jourdan ; Paris, librairie F. Savy. 825 p.

9- Office National de la Météorologie (ONM). Données climatiques nationales.(2021)

10- Quézel & Santa. "Nouvelle Flore de l'Algérie"(1962-1963).Editions du Centre National de la recherche scientifique.(1170 p).Google Books.

11- Mayuri Iyer, Kavita Pal , Vijay Upadhye :Chapter 17 - Phytochemicals and cancer.(2023), Pages (295-308).https://doi.org/10.1016/B978-0-443-19143-5.00007-4

12- Isis Oliveira Menezes,Jackelyne Roberta Scherf ,Anita Oliveira Brito Pereira Bezerra Martins,Andreza Guedes Barbosa Ramos,Jullyana de Souza Siqueira Quintans ,Henrique Douglas Melo Coutinho ,Jaime Ribeiro-Filho et,Irwin Rose Alencar de Menezes:Propriétés biologiques du terpinolène mises en évidence par des études in silico, in vitro et in vivo : une revue systématique.Décembre 2021, 153768.https://doi.org/10.1016/j.phymed.2021.153768

13- Henri Lowe ,Amza Ali,Blair George Steele,Lorenzo Gordon:La valeur thérapeutique potentielle des terpène.(Juin 2024).DOI : 10.36922/itps.0332.Researchgate.

14- You Yang , Stephane Laval , Biao Yu:Chapter Two : Chemical Synthesis of Saponins.(2021), Pages (63-150).https://doi.org/10.1016/bs.accb.2021.10.001.
15- Guy Beddos Kougan Nkwokap:Isolement et carecterisation des saponosides de trois plantes de la famille des Araliaceae et Dracaenaceae et evaluation de leurs activities cytotoxiquessur cellules tumorales.These de doctorat.Biologie végétale (P43). Université de Bourgogne, (2010). Français. ffNNT : 2010DIJOPE01
16- Sandeep, Sumit Ghosh:Chapter 12 - Triterpenoids: Structural diversity, biosynthetic pathway, and bioactivity.(2020), Pages (411-461).https://doi.org/10.1016/B978-0-12-819483-6.00012-6
17- Ghézala Gaidi:Etude phytochimique et pharmacologique des saponines de six espèces de la famille des caryophyllaceae et de cucurbita foetidissima. Thèse de doctorat en pharmacie. Encadrée par Marie Aleth Lacaille Dubois.(2002).Dijon.
18- D.S. Seigler, Plant Secondary Metabolism, Springer US, 1998. https://www.springer.com/gp/book/9780412019814 (accessed June 19, 2019).
19- BRUNETON, J., «Pharmacognosie Phytochimie Plantes Médicinales». 4èmè Ed Dunod Paris, (2009), 275 p.
20- A.N. Panche, A.D. Diwan, S.R. Chandra, Flavonoids: an overview, J Nutr Sci. 5 (2016). https://doi.org/10.1017/jns.2016.41.
21- Elizabeth A. Dauncey & Melanie-Jayne R.Howes:Les plantes qui soignent p(104).Edition(2020) :124-01.
22- R.J. Nijveldt, E. van Nood, D.E. van Hoorn, P.G. Boelens, K. van Norren, P.A. van Leeuwen, Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications, Am J Clin Nutr. 74 (2001) 418–425. https://doi.org/10.1093/ajcn/74.4.418.
23- H. de Groot, U. Rauen, Tissue injury by reactive oxygen species and the protective effects of flavonoids, Fundamental & Clinical Pharmacology. 12 (1998) 249–255. https://doi.org/10.1111/j.1472-8206.1998.tb00951.x.
24- T. Holton, E. Cornish, Genetics and Biochemistry of Anthocyanin Biosynthesis., Plant Cell. 7 (1995) 1071–1083.
25- K.M. Davies, Modifying Anthocyanin Production in Flowers, in: C. Winefield, K. Davies, K. Gould (Eds.), Anthocyanins: Biosynthesis, Functions, and Applications, Springer New York, New York, NY, 2009: pp. 49–80. https://doi.org/10.1007/978-0-387-77335-3_3.

26- C. Zwergel, F. Gaascht, S. Valente, M. Diederich, D. Bagrel, G. Kirsch, Aurones: Interesting Natural and Synthetic Compounds with Emerging Biological Potential, 2012.

27- P. Biswas, A. Bhattacharyya, P. C. Bose, N. Mukherjee, N. Adityachaudhury, Further studies on the sensitivity of plant pathogenic microorganisms towards some naturally occurring chalcones and flavanones, Experientia. 37 (1981) 397–398. https://doi.org/10.1007/BF01959884.

28- S.-J. Won, C.-T. Liu, L.-T. Tsao, J.-R. Weng, H.-H. Ko, J.-P. Wang, C.-N. Lin, Synthetic chalcones as potential anti-inflammatory and cancer chemopreventive agents, European Journal of Medicinal Chemistry. 40 (2005) 103–112. https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2004.09.006.

29- S. Mukherjee, V. Kumar, A.K. Prasad, H.G. Raj, M.E. Bracke, C.E. Olsen, S.C. Jain, V.S. Parmar, Synthetic and biological activity evaluation studies on novel 1,3-diarylpropenones, Bioorganic & Medicinal Chemistry. 9 (2001) 337–345. https://doi.org/10.1016/S0968-0896(00)00249-2.

30- A. Modzelewska, C. Pettit, G. Achanta, N.E. Davidson, P. Huang, S.R. Khan, Anticancer activities of novel chalcone and bis-chalcone derivatives, Bioorganic & Medicinal Chemistry. 14 (2006) 3491–3495. https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.01.003.

31- E. Haslam, T.H. Lilley, Y. Cai, R. Martin, D. Mangnolato, Traditional Herbal Medicines - The Role of Polyphenols, Planta Med. 55 (1989) 1–8. https://doi.org/10.1055/s-2006-961764.

32- J. Serrano, R. Puupponen-Pimiä, A. Dauer, A.-M. Aura, F. Saura-Calixto, Tannins: Current knowledge of food sources, intake, bioavailability and biological effects, Molecular Nutrition & Food Research. 53 (2009) S310–S329. https://doi.org/10.1002/mnfr.200900039.

33- Y.-X. Li, I. Wijesekara, Y. Li, S.-K. Kim, Phlorotannins as bioactive agents from brown algae, Process Biochemistry. 46 (2011) 2219–2224. https://doi.org/10.1016/j.procbio.2011.09.015.

34- Eduardo Ricci-Júnior, Raïssa Mara Kao Yien,Ana Paula dos Santos Matos,Anne Caroline Candido Gomes,Denise de Abreu Garófalo,Ralph Santos-Oliveira et Naomi Kato Simas 2023.https://www.mdpi.com/2072-6643/15/7/1610.

35- Nouvelle Flore de l Algérie par santa-et-Quezel-Tom.Editions du Centre National de la recherche scientifique.France Paris 1962.

36- Fatiha Brahmi , Souhila Haddad , Kenza Bouamara , Drifa Yalaoui-Guellal , Emmanuelle Prost-Camus , Jean-Paul Pais de Barros , Michel Prost , Atanas G. Atanasov , Khodir Madani , Lila Boulekbache-Makhlouf et Gérard Lizard. Activities of Algerian seed oils of *Pistacia lentiscus* L*., Opuntia ficus indica* (L.) mill. and *Argania spinosa* L.Skeels. 2020 .sciencedirect.

37- Nouvelle Flore de l Algérie par santa-et-Quezel-Tom-pdf.Editions du Centre National de la recherche scientifique.France Paris 1962.

38- https://www.wikiphyto.org/wiki/Chardon-Marie

39- Larousse-des-plantes-medicinales.pdf de Paul Iserin.(2em Edition)1996, 2001 Andrew Chevallier.Page 74.

40- Mehdi Shehsaven,Mohamedreza Ghorbani,Someeya Salari. Effect of dietary inclusion of Silybum marianum oil extraction byproduct on growth performance, immune response and cecal microbial population of broiler chicken.

41- Ajay Kshirsagar,Deepa Ingawale,Purnima Ashok,Neeraj Vyawahar.Silymarin: A Comprehensive Review .researchgate.(2009).126-134.

42- Abdul Qadir,PK Sahoo.Silymarin: An account of Phytochemistry andPharmacology.phytopharmajournal. (2021) .(262-265).

43- Stephen J Polyak,Peter Ferenci,Jean-Michel Pawlotski.Hepatoprotective and Antiviral Functions of Silymarin Components in HCV Infection.PMC:(2014).(1262–1271).

44- Dekock Camille.LE FOIE ET LA PHYTOTHERAPIE.These puor le diplome d'etat de docteur en pharmacie. Université de Lille(2018).P 34.

45- Xiaozhuang Zhang, Meiqi Liu, Zhen Wang , Panpan Wang , Lingyang Kong , Jianhao Wu , Wei Wu , Lengleng Ma , Shan Jiang , Weichao Ren , Likun Du Wei Ma , Xiubo Liu .A review of the botany, phytochemistry, pharmacology, synthetic biology and comprehensive utilization of Silybum marianum.2024.PMC.

46- Juliana Chacon,Federico Luebert,Svetlana Ovchinnikova,Hartmut H. Hilger.The borage family (Boraginaceae s.str.): A revised infrafamilial classification based on new phylogenetic evidence, with emphasis on the placement of some enigmatic genera.Researchgate.(2016):523-546.

47- Nouvelle Flore de l Algérie par santa-et-Quezel-Tom-pdf.Editions du Centre National de la recherche scientifique.France Paris 1962.

48- Devesh Tewari , Sweta Bawari , Pooja Patni , Archana N. Sah.Chapter 3.7 - Borage (Borago officinalis L.)

49- Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements 2019, Pages 165-170.(2019)

50- Karimi, E.; Oskoueian, E.; Karimi, A.; Noura, R.; Ebrahimi, M. Borago officinalis L. flower: A comprehensive study on bioactive compounds and its health-promoting properties. J. Food. Meas. Charact. 2017, 12, 826–838.

51- Preeti Singh Parihar Gupt,Kanchan Vishwakarma,Prerna Soni,Ajay B. Jadhao.Medicinally Important Plants of Boraginaceae Family.Researchgat(September 2024).6013-6021.

52- Sophie Santé. L'huile de graines de bourrache. Tthèse en doctorat en Sciences pharmaceutiques. Encadrée par professeure Mme A.M Mariotte. 1993 .UNIVERSITE JOSEPH FOURIER GRENOBLE I .

53- A BELOUED.Plantes-medicinales en Algerie.Idition 1998.Université de Californie.

54- Hanene Zemmouri,Sonda Ammar,Amel Boumendjel,Mahfoud Messarah. Chemical composition and antioxidant activity of Borago officinalis L. leaf extract growing in Algeria.Researchgate(2014.11).

55- René Maire.Nouvelle Flore de l Afrique Du Nord.1958.Edition Paul Le Chevalier.PARIS.

56- Larousse-des-plantes-medicinales.: Paul Iserin . (2em Edition). (1996, 2001) Andrew Chevallier.

57- Suzon Kauffmann.Intoxications végétales à tropisme hépatique chez lecheval, étude rétrospective exploratoire sur la potentiellehépatotoxicité de la fétuque rouge (festuca rubra).THESEpour l'obtention du diplôme d'Etat de DOCTEUR VETERINAIRE. Sous la direction de Meg-Anne moriceau. ECOLE NATIONALE VETERINAIRE, AGROALIMENTAIRE ET DE L'ALIMENTATION.France.(2024).

58- Ruaa Mohammed Ibrahim,Dhuha Alshammaa.Pharmacological aspects of Borago officinalis (Borage): A review article.6- 2023Iraqi Journal of Pharmaceutical Sciences (P-ISSN 1683 - 3597 E-ISSN 2521 - 3512) 32(1):1-13 DOI:10.31351/vol32iss1pp1-13.Researchgate.

59- Mohammad Abu Bin Nyeem,Mohammad Sadul Haque,Mohammad Manirul Islam.Phytoconstituents and pharmacological activity of Gauzaban (Borago officinalis Linn):Researchgate.(2017).Page No. 148-152.International Journal of Food Science and Nutrition .

60- Thèse en Doctorat",L'HUILE DE GRAINES DE BOURRACHE",Présentée à l'Université Joseph Fourier - GRENOBLE -Par sante sophie.(1993).

61- Svetlana Lyashenko a,Dmitri Fabrikov b,María José González Fernández a, Francisco Gómez-Mercado c,Rosalía López Ruiz d,Alexandre Fedorov et,Gérard de Bélair,

Miguel Urrestarazu g,Ignacio Rodríguez-García h,Míriam Álvarez-Corral h,José Luis Guil-Guerrero.Composition phénolique et activité antiproliférative in vitro des extraits de graines de Borago spp. sur les cellules cancéreuses HT-29.sciencedirect .août(2021)

62- A.J. Dijkstra.Vegetable Oils: Types and Properties.sciencedirect.(2016), Pages 381-386.

63- Aiche-Iratni, G.; Ouzid, Y.; Amari, T.; Ouarab, K.; Dahmani, M.; Bouaziz-Menouar, T.; Houali, K. Antimitotic Effect of Verbascum Sinuatum L. Extracts on Meristematic Cells. Int. J. Minor Fruits Med. Aromat. Plants 2022, 8, 7.

64- Al-Sereiti MR, Abu-Amer KM, Sen P. Pharmacology of Rosemary (Rosmarinus officinalis Linn.) And its therapeutic potentials. Indian J Exp Biol.1999;37(2):124–30.

65- Aron, P.M., Kennedy, J.A., 2008. Flavan-3-ols: nature, occurrence and biological activity. Mol. Nutr. Food Res. 52, 79–104. https://doi.org/10.1002/mnfr.200700137.

66- Arora, I., Sharma, M., Tollefsbol, T.O., 2019. Combinatorial Epigenetics Impact of Polyphenols and Phytochemicals in Cancer Prevention and Therapy. Int. J. Mol. Sci. https://doi.org/10.3390/ijms20184567.

67- BAKKALI A. (1997). Contribution à la synthèse de la myricoidine et de la dihydromyricoidine, alcaloïdes macrocycliques dérivés de la spermidine. Thèse de Doctorat. Université libre de Bruxelles, Bruxelles, Belgique.

68- Bellakhdar J : 1997. La pharmacopée marocaine traditionnelle. Médecine arabe ancienne et savoirs populaires. Editions Le Fennec, Casablanca. 764 pp: Ibis Press.

69- Beloued, A. (2005). Plantes Médicinales d'Algérie (Réimpression). Office des Publications Universitaires.edition 2.01.4267 page 184.

70- Benkhnigue O, Zidane L, Fadli M, Elyacoubi H, Rochdi A. and Douira A:2010. Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraâ Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc).Acta Botanica Barcinonensia 53:191-216.

71- BESOMBES, C., « Contribution à l'étude des phénomènes d'extraction hydro-thermo-mécanique d'herbes aromatiques », Thèse doctorat université de la rochelle, (2008), 130p.

72- BIANCO A., GUISO M., IAVARONE C., PASSACANTILLI P. et TROGOLO C.(1980). 6-0-β-D-xylopyranosylaucubin fron verbascum sinuatum.Phtochemistry. 19 (4). 571.573.

73- BRADLEY, P. (2006). British Herbal Compendium, Ed. British Herbal Medicine Assoc.1:2.

74- Bretzel, F.; Pezzarossa, B.; Malorgio, F. Study of Herbaceous Annual and Perennial Species Native to Mediterranean Area for Landscape Purposes. Acta Hortic. 2009, 813, 321–328.

75- Chevallier, A. (2001). *Encyclopédie des plantes médicinales* (P. Vican, Trad.; R. de La Roque & O. de La Roque, Éds.). Larousse / VUEF. (Œuvre originale publiée en 1996) ISBN : 2-08-540525-1

76- Cronquist A, Takhtadzhi͡an AL (1981). An integrated system of classification of flowering plants: Columbia university press.

77- Daoudi A, Bachiri L, Bammou M, Ibijbijen J, Nassiri L, 2015.a. Etude ethnobotanique au Moyen Atals Central. European Scientific Journal 11(24).

78- DaoudiA, Bammou M, Zarkani S, Slimani I, Ibijbijen J. and Nassiri L : 2015 .b. Étude ethnobotanique de la flore médicinale dans la commune rurale d'aguelmouss province de khénifra (Maroc). Phytothérapie 13(2):1-9.

79- Direction Européenne de la qualité du médicament et soins de santé (deQm). Pharmacopée Européenne 8.0. Tome I. 8è édition. Strasbourg : Conseil de l'Europe, 2013, 1568p.

80- Duman, H.; Uzunhisarcikli, M.E.; Ozbek, F. A New Natural Hybrid of Verbascum L. (Scrophulariacae) from Turkey. Gazi Univ. J. Sci. 2021, 34, 937–946.

81- Fennane M, Ibn-Tattou M, Ouyahya A .and El Oualidi J : 2007. Flore pratique du Maroc. Vol. 2. Angiospermae (Leguminosae-Lentibulariaceae): Inst. Scientifique. 636p.

82- Frezza C, Bianco A, Serafini M, Foddai S, Salustri M, Reverberi M, et al. (2019). HPLC and NMR analysis of the phenyl-ethanoid glycosides pattern of Verbascum thapsus L. cultivated in the Etnean area. Nat Produ Res 33(9):1310-1316.

83- Helal, Y. (2010). Etude de biomasse du romarin (Rosmarinus officinalis L.) dans le massif des Beni-Imloul, Algérie. НАУКА ЗА ГОРАТА, 3(1), 18-22.

84- Raphaelle Sousa Borges, Brenda Lorena Sánchez Ortiz, Arlindo César Matias Pereira, Hady Keita,José Carlos Tavares Carvalho : Huile essentielle de Rosmarinus officinalis : revue de sa phytochimie, de son activité anti-inflammatoire et des mécanismes d'action impliqués (2018). J. Ethn. 229 : 29- 45.

85- JARADAT.N.A; MASOUD B.; ABU-HADID M. (2015). Screaning Antibacterial and Antifungal Activities and Evaluation of the Exhaustive Extractions Yields For *Verbascum sinuatum. Int. J.Res.Ayurveda pharm*.105-110.

86- Karamian R and Ghasemlou F. 2013. Total phenolic content, antioxidant and antibacterial activities of three Verbascum species from Iran. Journal of Medicinal Plants and By-Products 2(1):43-51.

87- KOMPELLY, A., KOMPELLY, S., BAKSHI, V. et BOGGULA, N. Rosmarinus officinalis L.: an update review of its phytochemistry and biological activity. Journal of Drug Delivery and Therapeutics, vol. 9, n° 1, 2019, pp. 323–330.

88- Laurent D., Pauillac S., Chinain M. et al. Utilisation de l'acide rosmarinique et de ses dérivés pour traiter le ciguatéra [en ligne]. Disponible sur : <http://www.google.com/patents/EP2459188A1?cl=fr> (consulté le 22/03/2016).

89- LEPLAT, M. (2017). Presentee et publiquement soutenue devant la faculte de pharmacie de marseille (Thèse de doctorat, Université de marseille).

90- Maver T., Maver U., Kleinschek Stana K. et al. A review of herbal medicines in wound healing. International Journal of Dermatology, 2015.

91- Rajha, H.N.; Paule, A.; Aragonès, G.; Barbosa, M.; Caddeo, C.; Debs, E.; Dinkova, R.; Eckert, G.P.; Fontana, A.; Gebrayel, P.; et al. Recent Advances in Research on Polyphenols: Effects on Microbiota, Metabolism, and Health. Mol. Nutr. Food Res. 2022, 66, 2100670.

92- Schneider A. Arbres et arbustes thérapeutiques : les connaître, les protéger, les utiliser. Montréal : Ed. de l'Homme, 2002, 384p.

93- Seibel R, Schneider RH, Gottlieb MGV. Effects of spices (Saffron, Rosemary, Cinnamon, Turmeric and Ginger) in Alzheimer's Disease. Curr Alzheimer Res. 2021;18(4):347–57.

94- Shakeri A, Farokh A (2015). Phytochemical evaluation and antioxidant activity of Verbascum sublobatum Murb. leaves. Res J Pharmaco 2(3): 43-47.

95- SOTOODEH A. (2015). Histoire biogéographique et évolutive des genres Verbascum et Artemesia en Iran à l'aide de la phylogénie moléculaire. Thèse de Doctorat. Université de Toulouse 3 Paul Sabatier, Toulouse, France.

96- Staub H., Bayer L. Traité approfondi de phyto-aromathérapie : avec présentation de 750 huiles essentielles connues. Paris : Grancher, 2013, 685p. (Collection: Le Corps et l'esprit (Paris. 1997)).

97- Tali İİ, Akdemir ZS, Bedir E, Khan IA (2004). Saponin, Iridoid, Phenylethanoid and Monoterpene Glycosides from Verbascum pterocalycinum} var. mutense. Turkish J Chem 28(1):111-122.

98- Trajche Dimitrovski; Photo de Verbascum sinuatum (inflorescence). Au pied sud des monts Osogovo, crête montagneuse entre le mont Kochanski et les gorges de la rivière Kochanska, près de Kochani, le 5 juillet 2020.

99- Wichtl M., Anton R., Lassechere-Bernard M. Plantes thérapeutiques : tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. 2e éd. française (4e éd. allemande). Paris : Tec [et] Doc, 2003, 692p.

100- Yoshioka, Y.; Ohishi, T.; Nakamura, Y.; Fukutomi, R.; Miyoshi, N. Anti-Cancer Effects of Dietary Polyphenols via ROS-Mediated Pathway with Their Modulation of MicroRNAs. Molecules 2022, 27, 3816.

101- Article relu par la Direction Médicale de MédecinDirect, Les maladies du foie : définition, causes, symptômes et traitements

102- George, Anju Rani ; Jeganathan, Aarthi ; Byju, Anju ; Sajeev, Sradha ; Thangasamy, Kavimani ; Manickam, Paulpandi ; Natesan, Geetha ; A comprehensive review of the Desmodium genus: An innovative exploration of its phytopharmacological characteristics, hepatoprotective capabilities, underlying mechanisms of action and possible applications, Phytochemistry Reviews, Volume 24, Issue 1, pp. 879-908, February 2025,

103- B. Clément .Modélisation de la toxicité pré-médicamenteuse dans des cultures cellulaires et des organoïdes de foieModeling pre-drug toxicity in liver cell cultures and organoids.Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.Volume 206, Issue 2, February 2022, Pages(219-224).Science direct.

104- FlavienBessaget,Desmoulière Alexis.Le foie. Researchgate.(2021).02.013.

105- C.Couinaud. chirurgien et anatomiste français (1954 et 1957).Le foie.Édit 2018.Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine ,ancienne version 2020.

106- Cheurfa, T., Tlilane, K., Chalane, S. 2020. Les inégalités sociales et territoriales d'accès auxservices de soins maternels dans la wilaya de Bejaia.. 484-471 ,)7(12-C.

107- Stéphane Chevaliez.Carcinome hépatocellulaire et virus de l'hépatite C, stratégies diagnostiques et thérapeutiquesHepatocellular carcinoma and hepatitis C virus, diagnostic and therapeutic strategies. 2024, Pages 59-66.Sciencedirect.

108- WHO.2025.ORGANISATION MONDIALE DE LA SANTE.Hepatite.

109- Nassim Kamar, Harry R. Dalton, Florence Abravanel, Jacques Izopet.Hepatitis E Virus Infection.2014.ASM JournalsClinical Microbiology Reviews.Vol. 27, No. 1

110- Khalid Al-Aaamani, Rahma Al-Harthi , Said A. Al-Busafi , Haifa Al Zuhaibi , Siham Al-Sinani , Heba Omer and Wasif Rasool,Hepatitis B Related Liver Cirrhosis in Oman, Oman Medical Journal [2022], Vol. 37, No. 3: e384 https://www.omjournal.org/PDF/OS-OMJ-D-21-00163%20(05J).pdf

111- Jay H Hoofnagle,Einar S Björnsson.Drug-Induced Liver Injury - Types and Phenotypes(2019). Med. 2019 Oct 3;381(14):1395-1396.

112- 12-.Kwo, Paul Y; Cohen, Stanley M; Lim, Joseph K.ACG Clinical Guideline: Evaluation of Abnormal Liver Chemistries.American Journal of Gastroenterology. 112(1):18-35, January 2017.Organisation nationale de la santé.

113- P. Roingeard.Recherches sur les vaccins à Tours : du vaccin contre l'hépatite B à un vaccin bivalent contre les hépatites B et C.(2021).MED

114- Sumeet K. Asrani Harshad Devarbhavi,John Eaton , Patrick S. Kamath.Burden of liver diseases in the world.January (2019), Pages (151-171).Sciencedirect.

115- Eric Some,Alice Guingane,Isabelle Télarpoa Lompo,Arsène Roger Sombié. Cirrhose du foie : aspects épidémiologiques et diagnostiques au centre hospitalier universitaire Yalgado Ouédraogo.(2020).Researchgate.

116- Larysa FEDCHUK ; Progression et tests diagnostiques de la stéatose hépatique non alcoolique , Thèse de Doctorat de l'Université Pierre et Marie Curie, Directeur de

Thèse: Professeur Ratziu Vlad, PU-PH, Université Paris 6 , Soutenue le 30 Septembre 2014,

117- Nimantha Mark Wilfred de Alwis1, Christopher Paul Day.Genetics of Alcoholic Liver Disease and Nonalcoholic Fatty Liver Disease.Dis 2007; 27(1): 044-054 DOI: 10.1055/s-2006-960170.

118- Yedidya Saiman.Examens complémentaires du foie et de la vésicule biliaire.(2024) MSD.National Cancer Institute.Updated: May 15,(2024).

119- Junjie Liu ,Qingfubo Geng,Zhaoxin Geng.settings.A Route to the Colorimetric Detection of Alpha-Fetoprotein Based on a Smartphone.(2024).MDIP

120- Patrizia Burra , Calogero Cammà , Pietro Invernizzi , Fabio Marra , Maurizio P omili.Does the hepatologist still need to rely on aminotransferases in clinical practice? A reappraisal of the role of a classic biomarker in the diagnosis and clinical management of chronic liver diseases.(2025).Sciencedirecte.

121- Romain Donne,Desdouet Chsantal.Maladie du foie gras et stress de réplication de l'ADN.(2024).Medecine sciences: M/S 40(3):231-234.Researchgat

122- James Peter Adam Hamilton.Hémochromatose héréditaire.(2025).Le manuel MSD.Version pour les professionnel de la santé.

123- Manuela Scorza, Ausilia Elce Federica Zarrilli, Renato Liguori, Felice Amato, Giuseppe Castaldo:Genetic Diseases That Predispose to Early Liver Cirrhosis.(2014).PMCID: PMC4123515 PMID: 25132997

124- Afaf Merza Mohamed1, Hasan Mohamed Isa, Mohamed Shaikh Ali, Abdulhusain Dadi, Zahra Kadhim:Prevalence of Non-alcoholic Fatty Liver Disease among Patients with Diabetes Mellitus Attending Primary Health Care Centers in Bahrain.Oman Medical Journal [2022], Vol. 37, No. 2: e350.

125- A. Poujois, P. Chaine, F. Woimant:La maladie de Wilson en 2018.September (2018), Pages 173-185.

126- C. Van Cauwenberghe, C. Van Broeckhoven, K. Sleegers, The genetic landscape of Alzheimer disease: clinical implications and perspectives, Genet. Med. 18 (5) (2016) 421–430.

127- N. El Kadmiri, N. Said, I. Slassi, B. El Moutawakil, S. Nadifi, Biomarkers for Alzheimer disease: classical and novel candidates' review, Neuroscience 370 (2018) 181–190.

128- L. Mucke, Neuroscience Alzheimer's disease, Nature 461 (2009) 895–897.

129- A. Alzheimer, R.A. Stelzmann, H.N. Schnitzlein, F.R. Murllagh, An English translation of Alzheimer's 1907 Paper, "Uber eine eigenartige Erlranliung der Hirnrinde", Clin. Anat. 8 (6) (1995) 429–431.

130- N.T. Sprenkle, S.G. Sims, C.L. Sanchez, G.P. Meares, Endoplasmic reticulum stress and inflammation in the central nervous system, Mol. Neurodegener. 12 (1) (2017) 42.

131- A. Richardson, V. Galvan, A.L. Lin, S. Oddo, How longevity research can lead to therapies for Alzheimer's disease: The rapamycin story, Exp. Gerontol. 68 (2015) 51–58.

132- Jinman Liu, Tianyao Li, Guangcheng Zhong, Yaru Pan, Minghuang Gao, Shijie Su, Yong Liang, Cuiru Ma,Yuanyue Liu, Qi Wang, Qing Shi, Biomedicine & Pharmacotherapy 166 (2023) 115406

133- Finkel, S. I. (1998). Behavioral and psychological symptoms of dementia. International Psychogeriatric Association. http://www.ipa-online.org/pdfs/bpsdfrenchmodule1.pdf.

134- Goetz, C.G., 2011. The history of Parkinson's disease: early clinical descriptions and neurological therapies. Cold Spring Harb. Perspect. Med. 1, a008862. https://doi.org/10.1101/cshperspect.a008862.

135- Drachman, D.A., Leavitt, J., 1974. Human memory and the cholinergic system. A relationship to aging? Arch. Neurol. 30, 113–121. https://doi.org/10.1001/archneur.1974.00490320001001.

136- Winblad, B., Poritis, N., 1999. Memantine in severe dementia: results of the 9M-Best Study (Benefit and efficacy in severely demented patients during treatment with memantine). Int. J. Geriatr. Psychiatry 14, 135–146. https://doi.org/10.1002/(sici)1099-1166(199902)14:2<135::aid-gps906>3.0.co;2-0

137- Reisberg, B., Doody, R., Stöffler, A., Schmitt, F., Ferris, S., Möbius, H.J., Memantine Study Group, 2003. Memantine in moderate-to-severe Alzheimer's disease. N. Engl. J. Med. 348, 1333–1341. https://doi.org/10.1056/NEJMoa013128.

138- Peskind, E.R., Potkin, S.G., Pomara, N., Ott, B.R., Graham, S.M., Olin, J.T., McDonald, S., 2006. Memantine treatment in mild to moderate Alzheimer disease: a 24-week randomized, controlled trial. Am. J. Geriatr. Psychiatry Off. J. Am. Assoc. Geriatr. Psychiatry 14, 704– 715. https://doi.org/10.1097/01.JGP.0000224350.82719.83.

139- Kishi, T., Matsunaga, S., Oya, K., Nomura, I., Ikuta, T., Iwata, N., 2017. Memantine for Alzheimer's Disease: An Updated Systematic Review and Meta-analysis. J. Alzheimers Dis. JAD 60, 401–425. https://doi.org/10.3233/JAD-170424.

140- McShane, R., Areosa Sastre, A., Minakaran, N., 2006. Memantine for dementia. Cochrane Database Syst. Rev. CD003154. https://doi.org/10.1002/14651858.CD003154.pub5.

141- Bjørnevoll, I., Kumar, S., & Rasmussen, H. (2020). Effect of polyphenols on Alzheimer's disease pathology: Current insights. International Journal of Molecular Sciences, 21(15), 5106.

142- Flora, K., Hahn, M., Rosen, H., & Benner, K. (1998). Milk thistle (Silybum marianum) for the therapy of liver disease. *American Journal of Gastroenterology*, 93(2), 139-143.

143- Kim, S. H., & Park, J. H. (2019). Protective effects of Borago officinalis L. against liver injury: a review. *Phytotherapy Research*, 33(9), 2302-2312.

144- Kitchen, D. B., Decornez, H., Furr, J. R., & Bajorath, J. (2004). Docking and scoring in virtual screening for drug discovery: methods and applications. *Nature Reviews Drug Discovery*, 3(11), 935-949.

145- Meng, X. Y., Zhang, H. X., Mezei, M., & Cui, M. (2011). Molecular docking: a powerful approach for structure-based drug discovery. *Current Computer-Aided Drug Design*, 7(2), 146-157.

146- Wang, Y., et al. (2020). Phytotherapy for liver diseases: molecular mechanisms and clinical applications. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 567.
147- Prince, M., Wimo, A., Guerchet, M., Ali, G. C., Wu, Y.-T., & Prina, M. (2016). *World Alzheimer Report 2016: Improving healthcare for people living with dementia*. Alzheimer's Disease International.
148- Kumar, A., Singh, A., & Ekavali. (2019). A review on Alzheimer's disease pathophysiology and its management: an update. *Pharmacological Reports*, 71(4), 1082–1099. https://doi.org/10.1007/s43440-019-00022-5.
149- Brahmi, F., Bouguerra, H., Ferchichi, A., & Mnif, W. (2020). Antioxidant and neuroprotective effects of Rosmarinus officinalis: a review. *Journal of Ethnopharmacology*, 247, 112252. https://doi.org/10.1016/j.jep.2019.112252.
150- El Ouadi, Y., Kabbaj, A., & Benkirane, R. (2021). Phytochemical profile and biological activities of Verbascum sinuatum: a systematic review. *Medicinal Plants*, 13(2), 50–59. https://doi.org/10.5958/0975-6892.2021.00009.3.
151- Morris, G. M., Huey, R., Lindstrom, W., Sanner, M. F., Belew, R. K., Goodsell, D. S., & Olson, A. J. (2009). AutoDock4 and AutoDockTools4: Automated docking with selective receptor flexibility. *Journal of Computational Chemistry*, 30(16), 2785–2791. https://doi.org/10.1002/jcc.21256
152- Hasselmo, M. E., & Sarter, M. (2011). Acetylcholine and cognitive function: from brain to behavior. *Neuron, 71*(3), 444-454.
153- Vassar, R., Kwak, Y. D., & Schaefer, J. M. (2009). Beta-secretase (BACE1) as a therapeutic target for Alzheimer's disease. *Journal of Clinical Investigation, 119*(8), 2301-2308.
154- Zhao, W., Ruan, H., & Gao, Y. (2015). Role of cyclooxygenase-2 in Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease, 48*(3), 495-503.
155- López-Posadas, R., Vázquez, I., & Martínez, C. (2010). Role of sirtuins in neurodegenerative diseases: a new perspective. *Frontiers in Pharmacology, 1*, 120.
156- Chen, X., Mao, X.**,** & Zhang, J. (2018). Inhibition of acetylcholinesterase by natural compounds: an in silico study. *Journal of Molecular Graphics and Modelling, 81*, 197-204.
157- Zhu, Z.**,** Duan, J., & Liu, X. (2019). Computational analysis of polyphenol-binding interactions with Alzheimer's disease-related proteins. *Frontiers in Pharmacology, 10*, 1036.
158- Vahid, F., Moghadam, A. M., & Zeynizadeh, B. (2016). Polyphenols from Rosmarinus officinalis as potential therapeutic agents against Alzheimer's disease: in silico and in vitro studies. *Journal of Ethnopharmacology, 194*, 119-128.
159- De Oliveira, M. R., Sousa, D. M., & Martins, L. P. (2017). Verbascum sinuatum: A promising medicinal plant for Alzheimer's disease? *Journal of Medicinal Plants Research, 11*(6), 97-108.
160- Sadaf Sepanlou ,Saeid Safiri, Catherine Bisignano ,Andre Renzaho:The global, regional, and national burden of cirrhosis by cause in 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017.January 2020.The Lancet Gastroenterology & Hepatology .5(3):245-266.DOI: 10.1016/S2468-1253(19)30349-8.
161- Damien Malbos.(2020).https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S051537002030389X.
162- Maëlle Locatelli , et Barbara Testoni .Analyse des événements virologiques intrahépatiques d'une infection chronique par le virus de l'hépatite BAnalyse des

événements virologiques intrahépatiques associés à l'infection chronique par le virus de l'hépatite B.Med Sci (Paris) 2017 ; 33 : 92–95.

163- Stanislas Pol .Histoire naturelle de l'infection par le virus de l'hépatite B.La Presse Médicale.Volume 35, numéro 2, partie 2 ,février 2006, pages 308-316.https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0755498206745766.

164- Y. Bacq .Hépatite virale B et Grossesse Hépatite B et grossesse .Gastroentérologie Clinique et Biologique.(2008).Volume 32, numéro 1, partie 2 ,janvier 2008, pages S12-S19.

165- Damien Malbos.Un diagnostic d'infection par le virus de l'hépatiteB.(2020).Actualités Pharmaceutiques.Volume 59, numéro 601, supplément ,décembre 2020, pages 27 28.https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S051537002030389X.

166- Safae Elkochri ,Mohamed Rida Tagajdid ,Rachid Abi ,Hicham Elannaz ,Idriss Lahlou Amine.Hépatite B occulte un diagnostic à ne pas méconnaître.

167- Revue Francophone des Laboratoires.Volume 2018, numéro 502 ,mai 2018, pages 67 70.https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S1773035X18301515.

168- Malbo Damien s .Un diagnostic d'infection par le virus de l'hépatite BA diagnosis of hepatitis B virus infection.Actualités Pharmaceutiques.Volume 59, Issue 601, Supplement, December 2020, Pages 27.

169- Doris Smith Suddarth , Brenda Bare, Suzanne Smeltzer, Lillian Sholtis Brunner, Soins infirmiers en médecine et chirurgie 3, De Boeck Supérieur, 2011, p 125.

170- Philippe Lanotte، Christophe Pasquier, Bactériologie - Virologie 2024-2025, Elsevier Masson, 2024, p67.

171- François Pebret · Maladies infectieuses, toutes les pathologies des programmes officiels des études médicales ouparamédicales, Heures de France, paris, 2003, p93.

172- Karim Aziz, Delphine Bonnet, Hépato-gastro-entérologie, Elsevier-Masson, paris, 2008, p42.

173- Thérèse Pollicino 1, Laura Belloni , Giuseppina Raffa , Natalia Pediconi , Giovanni Squadrito , Giovanni Raimondo , Massimo Levrero.PMID : 16530522
DOI : 10.1053/j.gastro.2006.01.001.https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16530522/.

174- F. Villeret,F. Zoulim . Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine.Volume 204, Issue 8, October 2020, Pages(890-899).https://doi.org/10.1016/j.banm.2020.07.040.

175- A. Sbai ,W. Baha ,H. Ougabrai ,T. Allalia ,N. Dersi ,F. Lazaar ,MM Ennaji ,A. Benjouad ,A. El Malki ,M. Hassar ,A. Benani.Prévalence de l'infection par le virus de l'hépatite B et l'évaluation des facteurs de risque au MarocPrévalence de l'hépatite B et facteurs de risque au Maroc.Pathologie Biologie.Volume 60, numéro 5 ,octobre 2012, pages 65-69.

176- Photo:cycle:Chabrolles Helene ,Thomas Lahlali, Héloïse Auclair, Anna Salvetti.Les multiples rôles de la protéine Core du virus de l'hépatite B: Nouvelles pistes de recherche et enjeux thérapeutique.DOI:10.1051/medsci/20183408016.

177- THÈSE POUR OBTENIR LE GRADE DE DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ DE MONTPELLIER En Epidémiologie clinique École doctorale CBS2 Unité de recherche UMR 1058 pathogenesis & control of chronic infections.Présentée par Nanelin Alice GUINGANÉ Le 14 Décembre 2021 Sous la direction de Edouard TUAILLON et Philippe VANDE PERRE :Prévention de la transmission mère-enfant du virus de l'hépatite B: état des lieux et nouvelles stratégies.Université de Montpellier.(Photo).

178- Friedman, S. L. (2003). Liver fibrosis — from bench to bedside. *Journal of Hepatology*, 38(Suppl 1), S38-S53.

179- Querfurth, H. W., & LaFerla, F. M. (2010). Alzheimer's disease. *The New England Journal of Medicine*, 362(4), 329-344.

180- Sarah L Cole et Robert Vassar. Article number: 22 (2007) : The Alzheimer's disease β-secretase enzyme, BACE1.

181- Nishat Malik, Sanila Amber and Saadia Zahid. (2022) : Rosmarinus officinalis and Methylphenidate Exposure Improves Cognition and Depression and Regulates Anxiety-Like Behavior in AlCl3-Induced Mouse Model of Alzheimer's Disease.

182- Danai Kosmopoulou, Maria-Parthena Lafara, Theodora Adamantidi, Anna Ofrydopoulou, Andreas M. Grabrucker, Alexandros Tsoupras. Neuroprotective Benefits of Rosmarinus officinalis and Its Bioactives against Alzheimer's and Parkinson's Diseases. Appl. Sci. (2024), 14, 6417.

183- Solomon Habtemariam, Academic Editor: Ki-Wan Oh. The Therapeutic Potential of Rosemary (Rosmarinus officinalis) Diterpenes for Alzheimer's Disease(2015).

184- Pauline Donn, Paula Barciela, Ana Perez-Vazquez, Lucia Cassani, Jesus Simal-Gandara, Miguel A. Prieto. Bioactive Compounds of Verbascum sinuatum L.: Health Benefits and Potential as New Ingredients for Industrial Applications. Biomolecules (2023), 13, 427.

185- (Fukumoto et al., 2002; Holsinger et al. , 2002; Tyler et al., 2002). Etude de la production et de la dégradation du peptide amyloïde dans la maladie d'Alzheimer.soutenue le 1 décembre 2008.

186- Sarah L Cole et Robert Vassar. Article number: 22 (2007) : The Alzheimer's disease β-secretase enzyme, BACE1.

187- Selim Kermasha, Michael N.A.Eskin: ENZYMES.2021, Pages (15-44).

188- Frédéric Elie: Notions sur les enzymes et coenzymes.(2022). https://www.researchgate.net/publication/366311443_Notions_sur_les_enzymes_et_coenzymes

189- Jean-Pierre sine,professeur de biochhihmie a l'universitéde nantes. livre enzymologie et applications (2010). Page 25.

190- SeanMoran: Guide appliqué à la conception des usines de traitement de l'eau et des effluents(2018) , Pages (25-37).

191- Jean-Pierre Sine:Enzymolo et applications.ISBN 978-2-7298-5324-2.ELLipses Edition Marketing S.A.;2010.32,rue Bargue75740 paris cedex 15.

192- Frédéric Elie:Notions sur les enzymes et coenzymes coenzymes (2022).

193- Berg, J. M., Tymoczko, J. L., & Gatto, G. J. (2012). *Biochemistry* (7th ed.). W.H. Freeman and Company.

194- Nelson, D. L., Cox, M. M. (2017). *Lehninger Principles of Biochemistry* (7th ed.). W.H. Freeman and Company.

195- Alberts, B., Johnson, A., Lewis, J., Raff, M., Roberts, K., & Walter, P. (2002). *Molecular Biology of the Cell* (4th ed.). Garland Science.

196- Elkaim J., 2011. Drug design in silico criblage virtuel de protéines a visée thérapeutique. Thèse. Université de bordeaux1 : 251p.

197- Teniou S., 2012. Conception in silico de nouveaux inhibiteurs de la topoisomérase I de cellules cancéreuses. Mémoire. Biochimie. Université Mentouri Constantine : 59p.

198- Chang W M .,Christian A., Sebastian B ., Bruce E T. Virtual Screening for HIV Protease Inhibitors: A Comparison of AutoDock 4 and Vina. PLOS ONE.2010; 5(8) : 11955.

199- Mokrani EH. Contribution à l'amélioration de l 'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. Mémoire du magister d'Université : Technologie des explorations biochimiques. Constantine : Université des Frères Mentouri Constantine-1. Algérie. 2012. 75p.

200- Giannini, E. G., Testa, R., & Savarino, V. (2005). Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *CMAJ*, 172(3), 367–379.

201- Kim, W. R., Flamm, S. L., Di Bisceglie, A. M., & Bodenheimer, H. C. (2008). Serum activity of alanine aminotransferase (ALT) as an indicator of health and disease. *Hepatology*, 47(4), 1363–1370.

202- Schmid, R., Simoons-Smit, A. M., & Schlösser, H. (2010). Phosphatase alcaline et pathologies biliaires. *Journal of Hepatology*, 53(2), 314–321.

203- Lee, D. H., Blomhoff, R., & Jacobs, D. R. (2012). Is serum gamma-glutamyltransferase a marker of oxidative stress? *Free Radical Research*, 46(8), 1023–1032.

204- Mann, D. A., Oakley, F., & Johnson, P. R. (2014). Lactate dehydrogenase as a marker of hepatic necrosis. *Journal of Hepatology*, 61(3), 673–679.

205- Taylor, M. R., Rajaraman, S., & Sanyal, A. J. (2013). Glutamate dehydrogenase as a biomarker of mitochondrial damage in liver disease. *Liver International*, 33(1), 12–18.

206- Jones, M. E., et al. (2009). 5'-Nucleotidase in liver disease diagnosis. *Clinical Biochemistry*, 42(3), 345–352.

207- Bavi, N., et al. (2021). "Pharmacokinetic and neuroprotective properties of Rosmarinus officinalis extract." *Journal of Neurochemistry*, 118(3), 42-56.

208- González-Paramás, A. M., et al. (2021). "Bioactivity of Rosmarinus officinalis polyphenols: A review on health benefits." *Journal of Functional Foods*, 23, 231-248.

209- Kim, S., et al. (2017). "Neuroprotective effects of caffeic acid on Alzheimer's disease models." *Neurochemical Research*, 42(6), 1733-1742.

210- Liu, H., et al. (2019). "Isovervascoside from Verbascum sinuatum inhibits neuroinflammation." *Molecular Pharmacology*, 96(2), 247-256.

211- Patocka, J., et al. (2020). "The pharmacology of polyphenols: An overview." *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 72, 103269.

212- Sharma, G., et al. (2016). "Quercetin as a therapeutic agent: Mechanisms of action." *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 47, 121-132.

213- Zhang, Z., et al. (2018). "Verbascum sinuatum and its polyphenols in inflammatory diseases." *Phytotherapy Research*, 32(1), 97-109.

214- Wang, D., et al. (2020). "Genistein and its role in cancer prevention." *Cancer Letters*, 503, 155-163.

215- Pauline Donn, Paula Barciela, Ana Perez-Vazquez, Lucia Cassani, Jesus Simal-Gandara and Miguel A. Prieto. Bioactive Compounds of Verbascum sinuatum L.: Health Benefits and Potential as New Ingredients for Industrial Applications. Biomolecules 2023, 13, 427.

216- Zakariae Abbaoui, Mohammed Merzouki, Imane Oualdi, Abdelhamid Bitari, Abdelouhed Oussaid, Allal Challioui, Rachid Touzani, Belkheir Hammouti, Wilson

Agerico Dino : Alzheimer's disease: In silico study of rosemary diterpenes activities. Current Research in Toxicology 6 (2024) 100159.

217- Zhou, Z., & Xu, Z. H. (2012). *Crystal structure of BACE1 with its inhibitor*. Protein Data Bank. https://doi.org/10.2210/pdb3UQU/pdb

218- Zhou, Z., & Xu, Z. H. (2017). *Hepatitis B virus core protein Y132A mutant in complex with heteroaryldihydropyrimidine (HAP_R01)*. Protein Data Bank. https://doi.org/10.2210/pdb5WRE/pdb.

219- Stanislas Dorey. Les logiciels de visualisation moléculaire dans l'enseignement des sciences de la vie : conceptions et usages. PhD thesis, 2012.

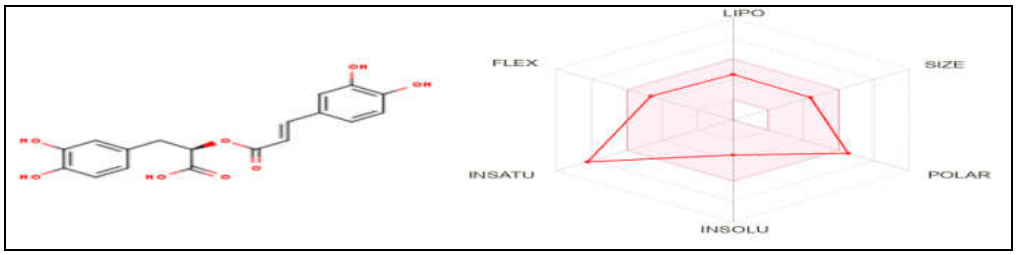
220- Charly Empereur, Development of statistical tools for the evaluation of virtual screening methods : predictiveness curves & Screening Explorer, Theses, Conservatoire national des arts et metiers - CNAM, June (2017).

Annexes

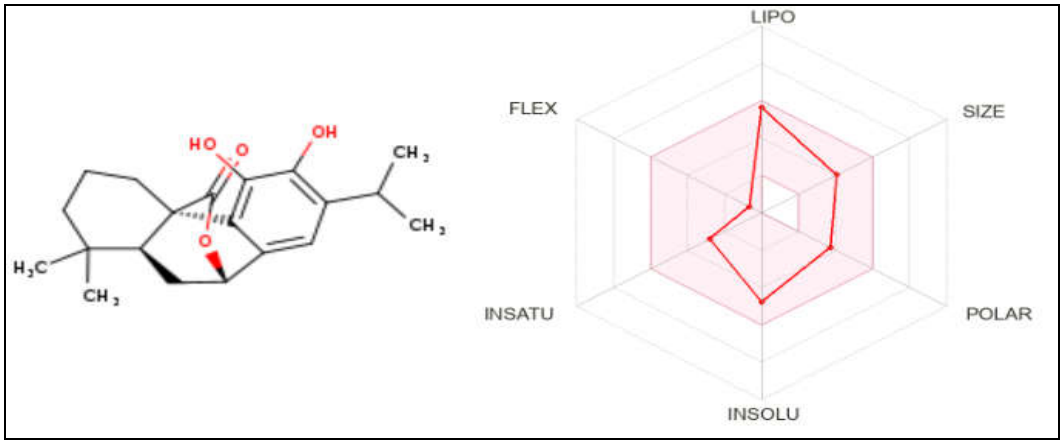
Résultats des propriétés ADME-tox

I. Rosmarinus officinalic

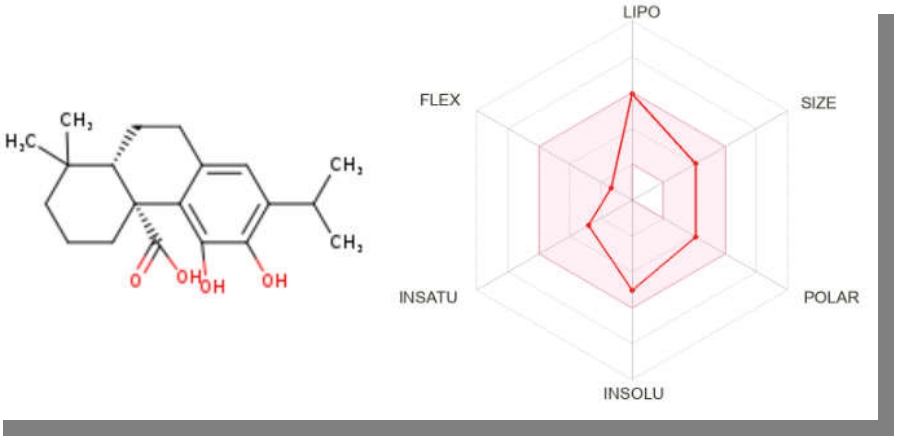
1- Rosmarinic acid



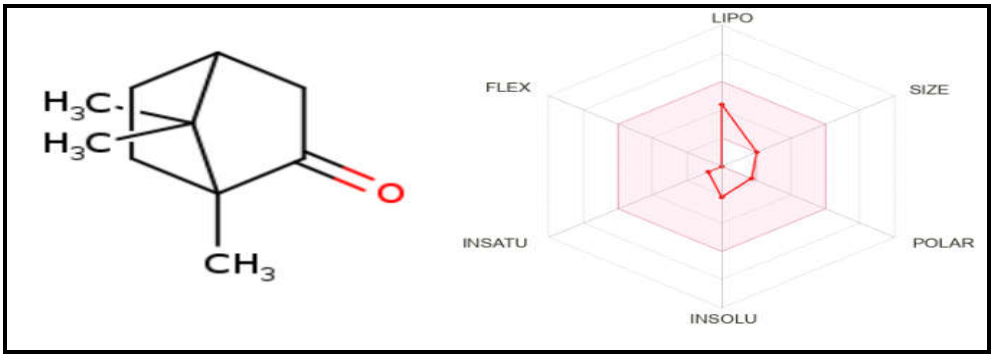
2- Carnosol



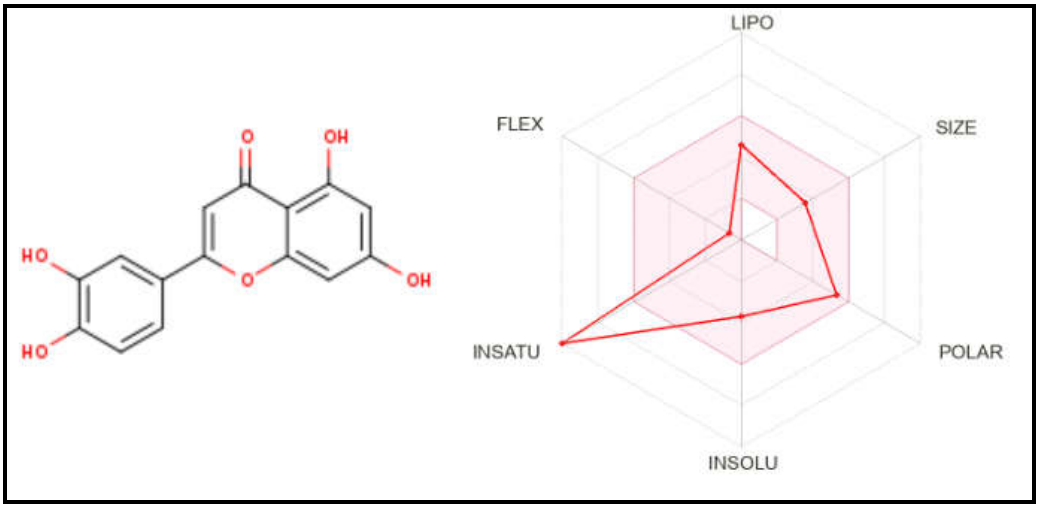
3- Carnosic acid



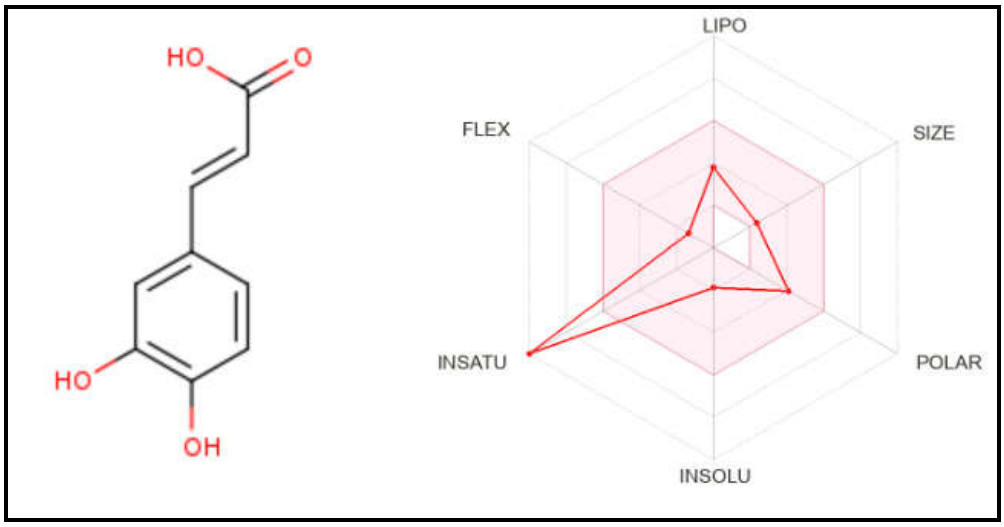
4- Camphre



5- Luteolin

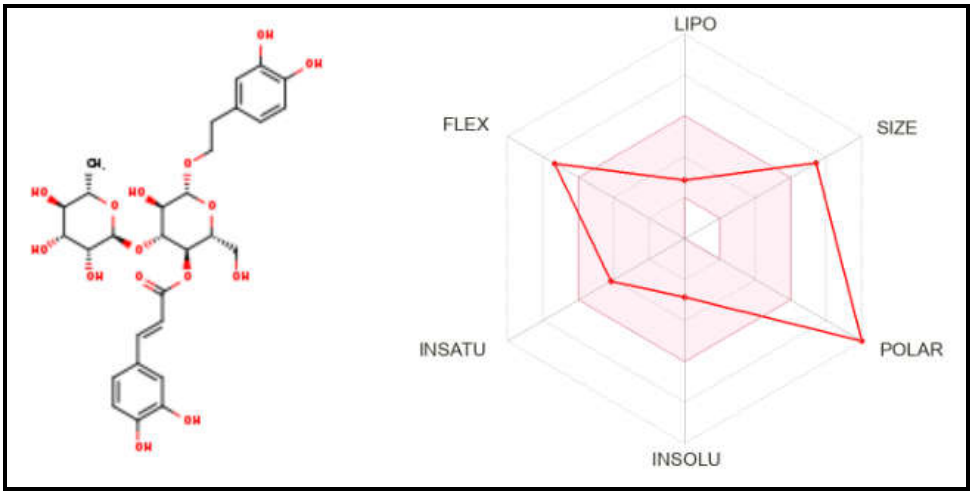


6- Caffeic acid

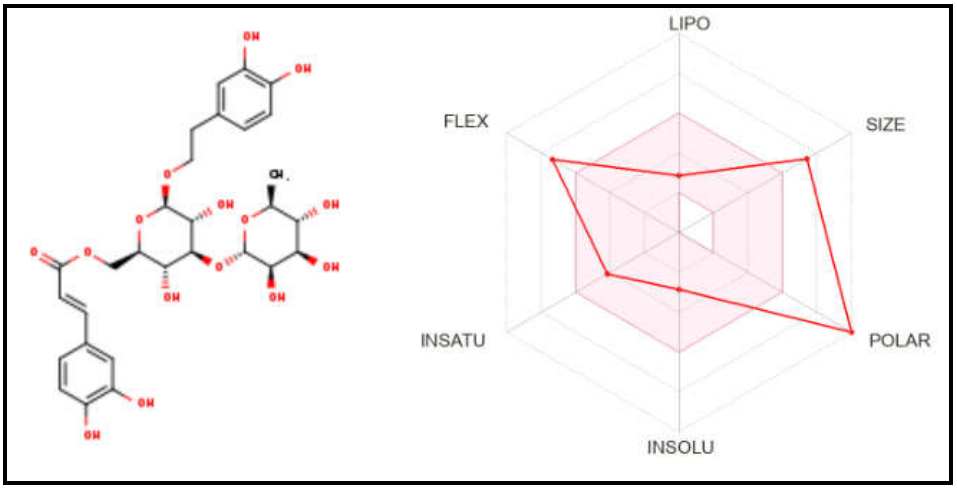


II. Verbascum sinuatum

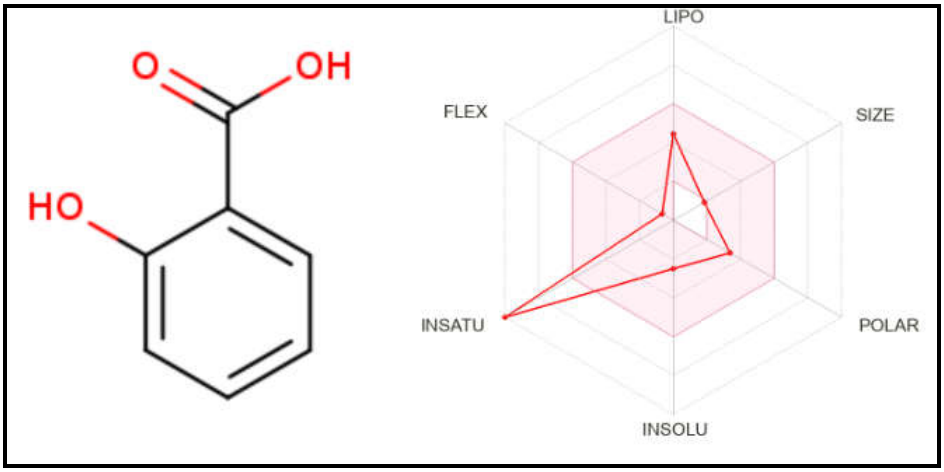
1- Verbascoside



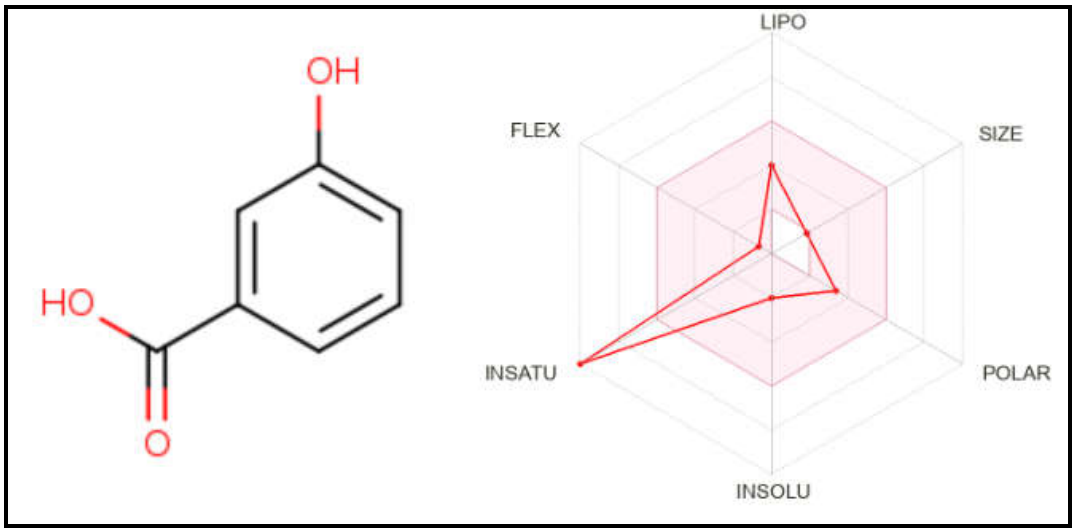
2- isoverbascoside



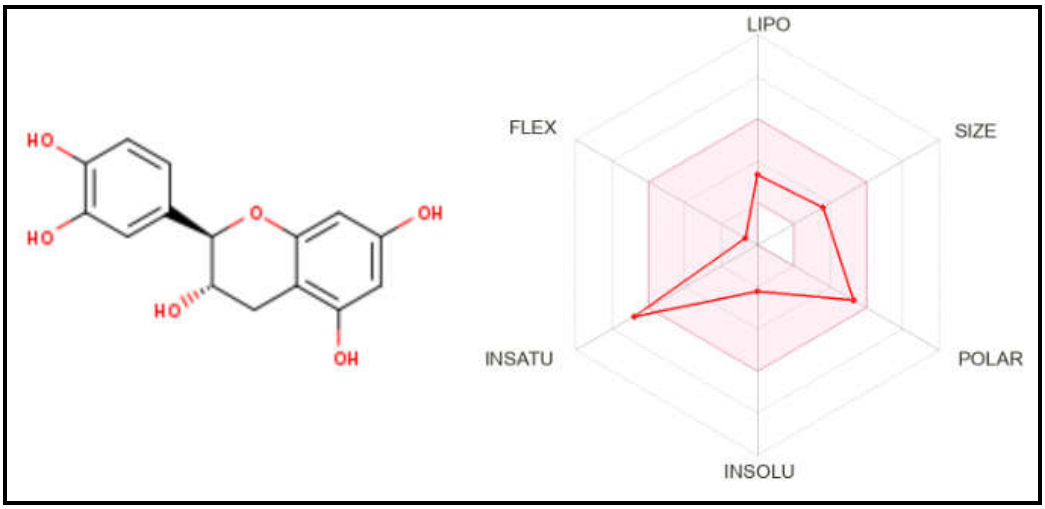
3- 2-hydroxybenzoic acid



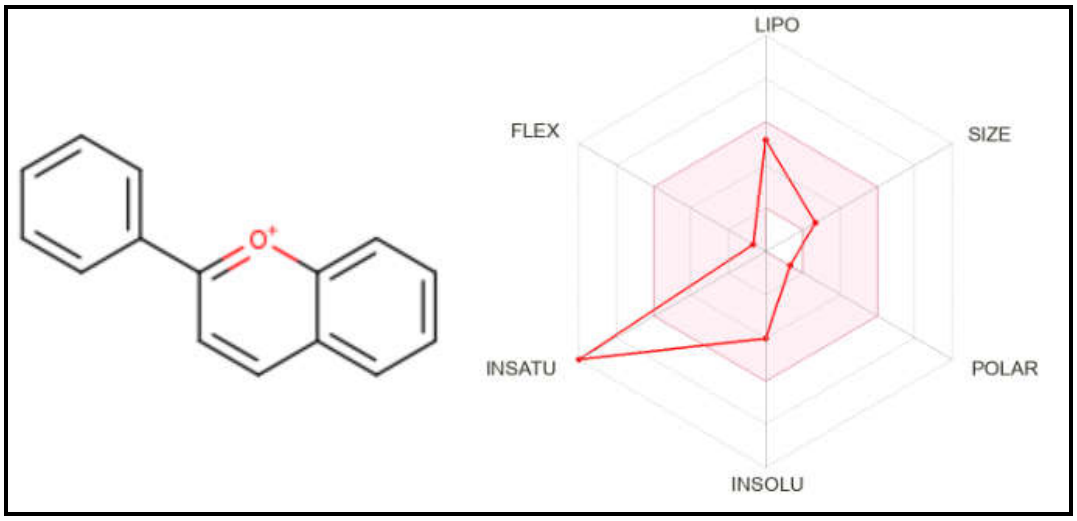
4- 3-hydroxybenzoic acid



5- Catechin

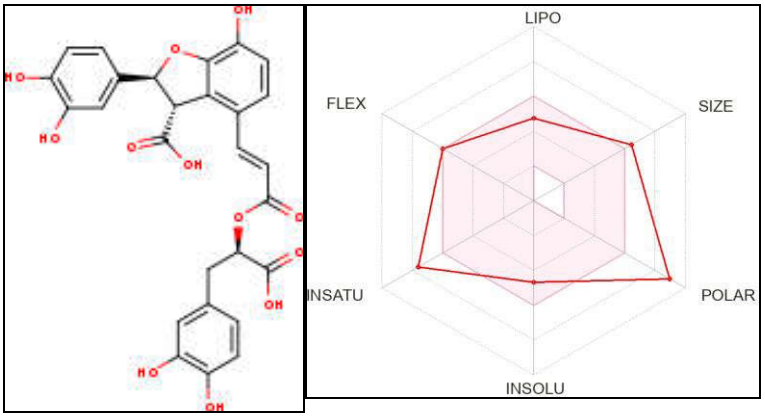


6- Anthhocyanidin



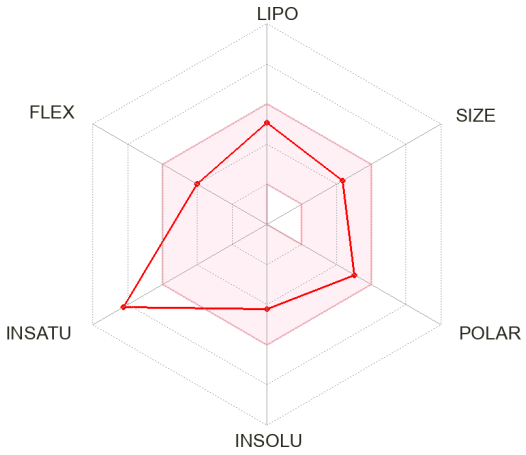
III. ***Borago officinalis***

1- **Lithospermic acid**

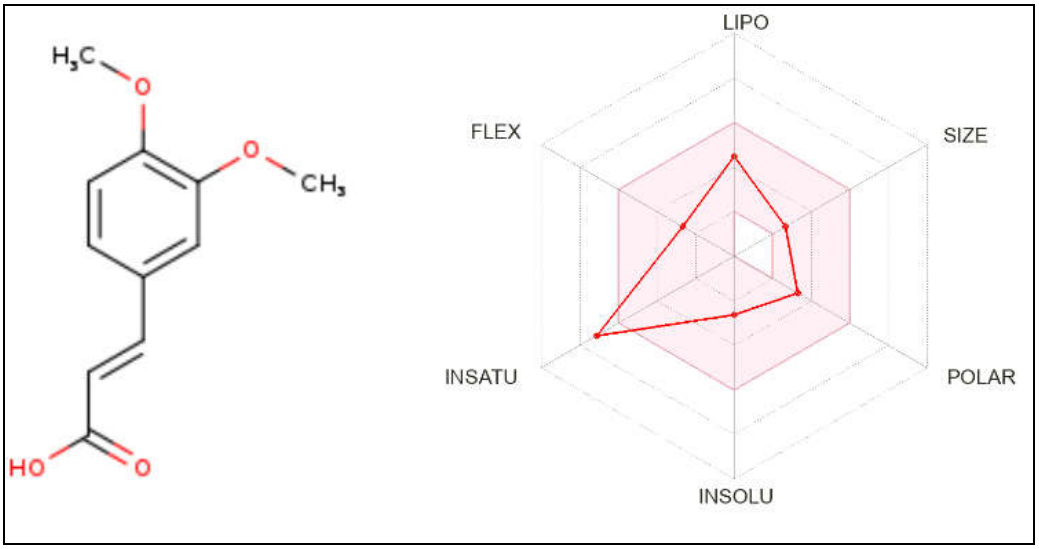


2- Veratric acid

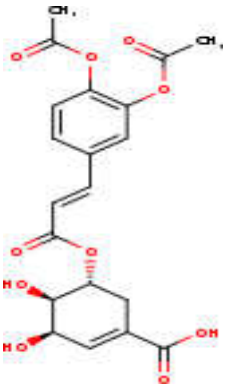


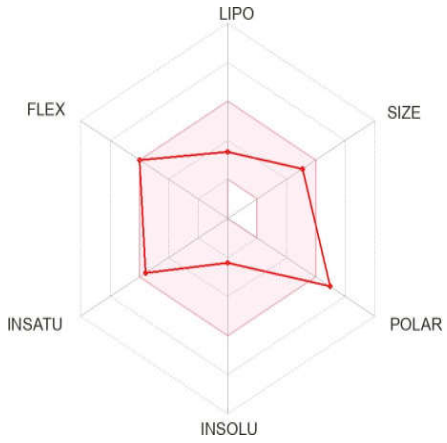


3- 3,4-dimethoxycinnamic acid

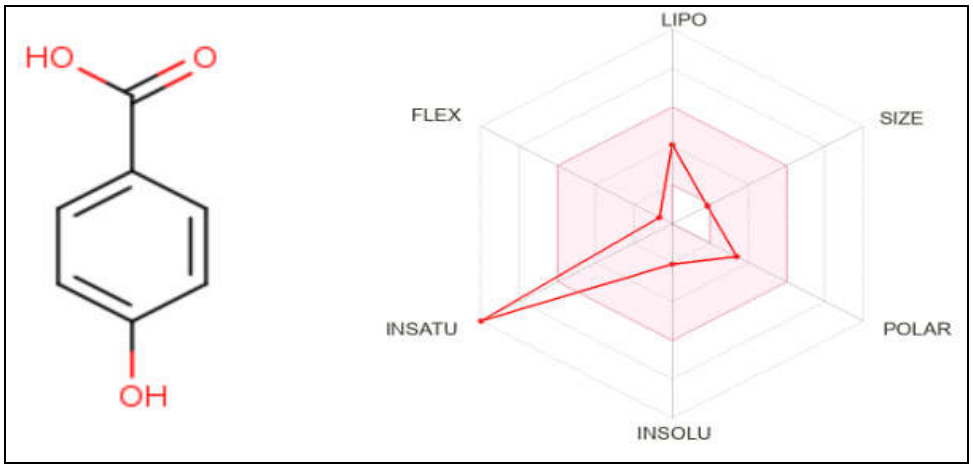


4- Caffeoyl shikimate acid

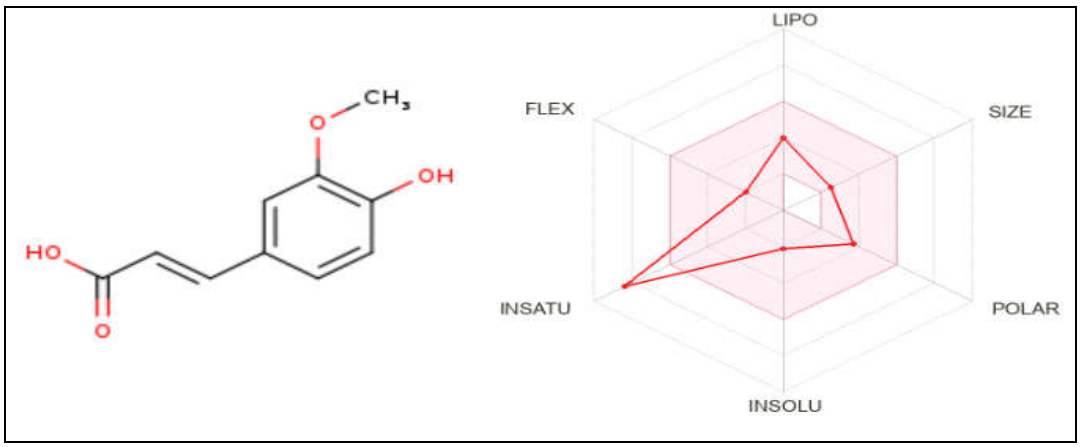




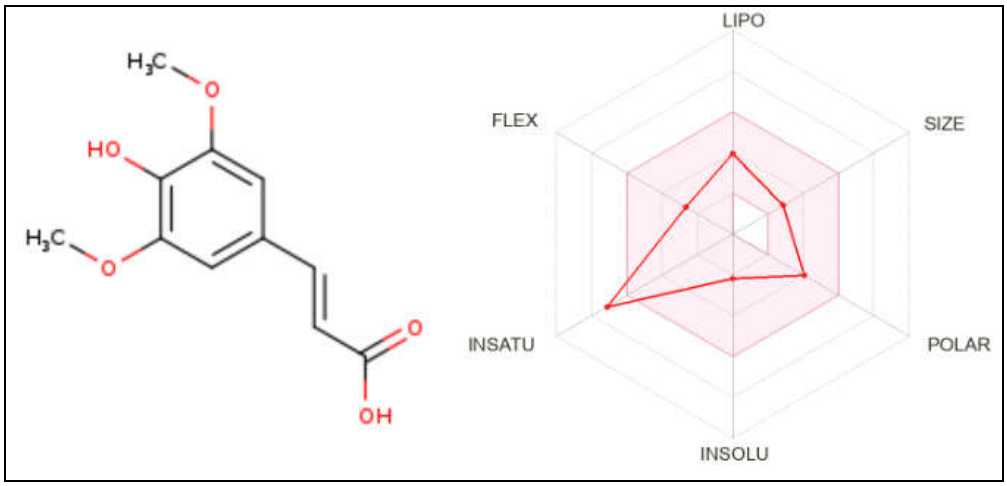
5- 4-hydroxybenzoic acid



6- Ferulic acid

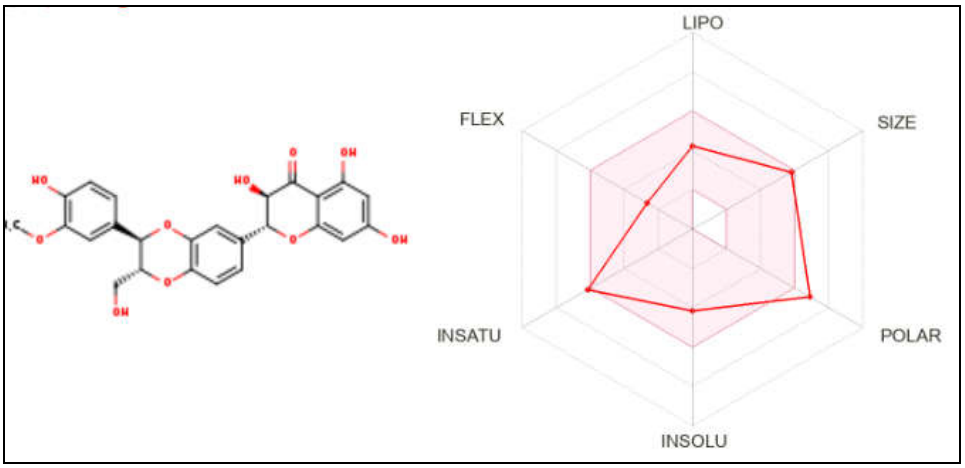


7- Sinapic acid hexoside

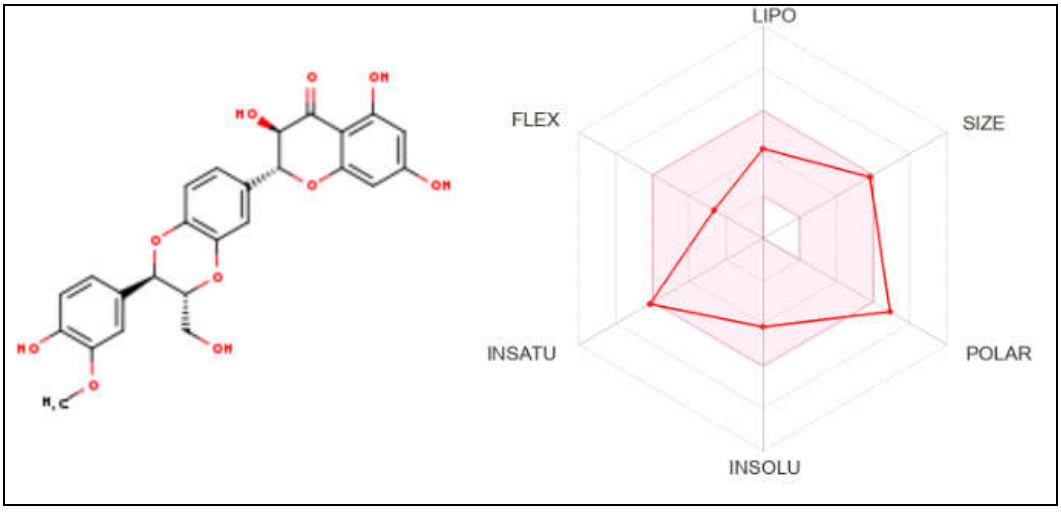


IV. Silybium marianum

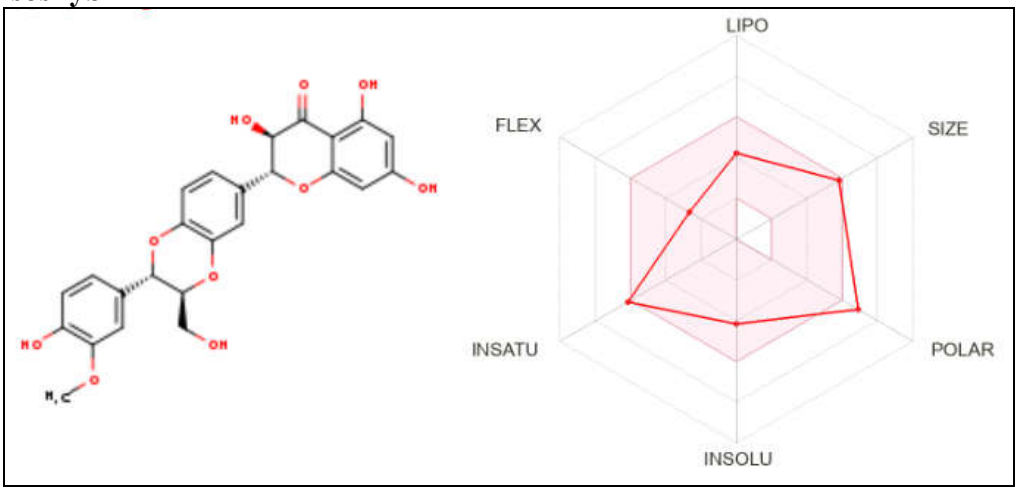
1- Silibine A



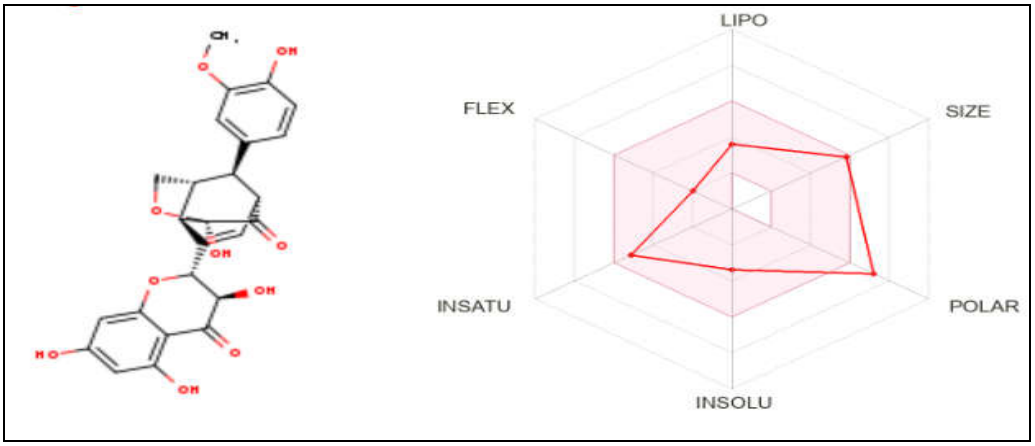
2- Isosilybin A



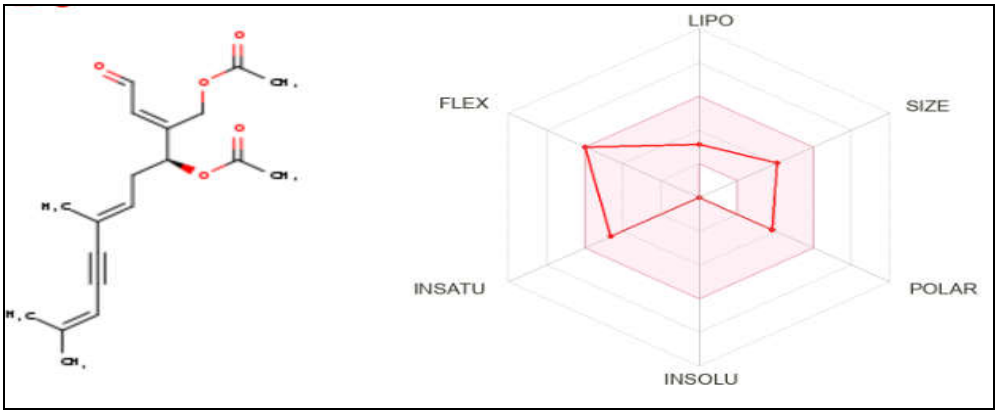
3- Isosilybin B



4- Silydianin



5- Taxifoli



6- Silychristin B

