



République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de L'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**UNIVERSITE de TLEMCCEN**

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers



**Département d'Écologie et Environnement**

Laboratoire d'Ecologie et Gestion des Ecosystèmes Naturels

**MEMOIRE**

Présenté par

**M<sup>lle</sup> Houas Yamina**

*En vue de l'obtention du*

**Diplôme de MASTER**

**En Écologie Végétale Et Environnement**

**Thème**

---

**Étude Histologique Et Phytochimique de  
*Ruta chalepensis* (Rutacées) dans La région de Tlemcen**

---

Soutenu le : 29 /06/2021 Devant le jury d'examen composé par :

Président	Mr	MERZOUK Abdessamad	M.C.A	Université de Tlemcen
Encadreur	Mme	ABDELLI Imane	M.C.A	ESSA Tlemcen
Co-encadreur	Mr	HASSANI faïçal	Pr	Université de Tlemcen
Examineur	Mr	BABALI Brahim	M.C.A	Université de Tlemcen

**Année universitaire 2020 – 2021**

# Remerciement

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Tous d'abord je remercie le bon **Dieu** le tout puissant de m'avoir donné la force et le courage pour réaliser ce modeste travail et de le mener à bien « **el hamdoulilah** ».

En premier lieu j'exprime mes profonds remerciements à **Mr HASSANI Faïçal**, Professeur à l'Université de Tlemcen, et chef de département d'Écologie et Environnement d'avoir accepté de m'encadrer, de me permettre de profiter de ses précieux conseils et de m'accompagner dans ce travail avec beaucoup de patience et de pédagogie. Qu'il trouve ici l'expression de ma profonde gratitude.

En deuxième lieu je tiens à remercier chaleureusement **Mme ABDELLI Imane**, Maître de conférences « A » à l'École Supérieure en sciences Appliquées de Tlemcen d'avoir accepté de m'encadrer et de diriger ce travail, pour la gentillesse et la patience qu'elle a manifestées à mon égard, pour tous les conseils et les encouragements qu'elle m'a envoyés. J'ai vraiment apprécié de travailler à ses côtés.

Ainsi je tiens à exprimer mes remerciements aux membres de jury, avec un grand plaisir et un grand respect à mon enseignant **Mr MERZOUK Abdessamad** Maître de conférences « A » à l'université de Tlemcen de l'honneur qu'il me fait d'avoir accepté de présider ce jury.

Je tiens à remercier tout particulièrement **Mr BABALI Brahim** maître de conférence « A » à l'université de Tlemcen, pour avoir accepté d'examiner ce travail et pour avoir toujours été présent pour répondre à mes questions durant mes recherches.

Je tiens à exprimer mes remerciements à l'ingénieure de laboratoire **Mme BERRAYAH Nassima** de m'avoir accueilli dans le laboratoire de département d'Écologie et Environnement 1000 PP, ainsi qu'un grand remerciement va à **Mr BEKKAL BRIKCI Sohayb** pour son immense aide dans la partie de la modélisation moléculaire.

Mes plus vifs remerciements s'adressent aussi à tout le cadre professoral de la formation Écologie et Environnement pour leurs conseils et leurs efforts durant tous les années passées, et pour leur qualité d'enseignement, finalement espérant que ce travail soit à la hauteur de leur attente.

# *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail à mes plus chers êtres au monde :*

*À mes chers parents pour leur amour, leur soutien et leurs sacrifices durant toute ma vie, grâce à eux je suis aujourd'hui ici que dieu leur prête une longue vie et tout le bonheur du monde.*

*À ma chère grand-mère, qu'**ALLAH** lui accorde le repos du corps et de l'âme et de l'accueillir dans son vaste paradis.*

*À mes chers frères et belles sœurs et à l'ensemble de ma famille pour leur encouragement, leur assistance et leur présence dans ma vie.*

*À mes anges **Mèriem ; Nessrine ; Rania ; hibat el rahman** et la petite **Alae el rahman Aya** qui illuminent notre vie que dieu les protèges je vous aime.*

*À toute mes chères amies pour leurs soutiens, leur amitié sincère et aux beaux souvenirs, et à tous mes collègues qui m'ont accompagné dans le cursus de ma spécialité.*

*À tous ceux qui ont participé de près ou de loin à la rédaction de ce mémoire.*

*Houas Yamina*



## ملخص: دراسة نسيجية وكيميائية لنبات السذاب (السذابيات) في منطقة تلمسان

تقدم منطقة تلمسان تنوعا نباتيا ملحوظا يجذب الباحثين ويشكل موضوعا لدراسات علمية مختلفة. في هذا السياق، يكرس العمل الحالي لدراسة واحدة من السذابيات "Rutacées" السامة المعروفة باسم "السذاب" *Ruta chalepensis*: أو كما تسمى في الجزائر بـ " الفيجل". تستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي نظرا لخصائصها العلاجية، و للمكونات الرئيسية لزيوتها الأساسية. من خلال هذه الدراسة، حاولنا تقديم لمحة موجزة للخصائص المتعلقة بهذا النبات بما في ذلك عائلة السذابيات "Rutaceae" وصنف "Ruta". أظهرت دراسة البيئة الفيزيائية والمناخية الحيوية أن محطة دراستنا "غزوات" تتميز بمناخ شبه قاحل مع شتاء معتدل ودافئ.

أظهر التنوع الزهري لمحطة الدراسة هيمنة النجميات "Astéracées" كما يرتبط حساب مؤشر الاضطراب ارتباطا مباشرا بهيمنة الحوليات "thérophytes". أظهرت مؤشرات التنوع النباتي ثراء وتنوعا نباتيا كبيرا على مستوى منطقة الدراسة.

تهدف الدراسة النسيجية إلى تحديد البنيات النسيجية المختلفة وعملها. وأظهرت مقارنة القياسات النسيجية لهذه النبتة اختلافات في سمك الأنسجة التي تشكل الأجزاء الثلاثة المدروسة (الجزر والساق والسويقات).

عززت الدراسة الكيميائية النباتية الجانب التجريبي لهذا العمل، من خلال طريقة النمذجة الجزيئية وسلسلة من الاختبارات كـ "Drug-likeness" و "ADME/T". حيث أظهرت الجزيئات (، Quercétine ، 2-acetoxytridecane ، 2-Undecanone ، 2-Tridecanone ، 2-tetradecanone و Dodecanone-2 و Nonanone-2 نشاطا مبطئا للإنزيم المسؤول عن الأمراض الروماتيزمية لدى الإنسان (Interleukin-6)، حيث تم تصنيف (2-acetoxytridecane) كأفضل مبطئ للإنزيم. وكشفت هذه الدراسة أن مكونات الزيوت الأساسية لنبات السذاب *Ruta chalepensis* يمكن استخدامها كعلاجات وظيفية ضد الروماتيزم.

**الكلمات المفتاحية:** السذاب، السذابيات، الزيوت الأساسية، تلمسان، دراسة نسيجية، دراسة كيميائية، روماتيزم.

## **Résumé : Étude histologique et phytochimique de *Ruta chalepensis* (Rutacées) dans la région de Tlemcen**

La région de Tlemcen présente une diversité floristique remarquable qui attire les chercheurs et fait l'objet de diverses études scientifiques. Dans ce contexte, le présent travail est consacré à l'étude d'une des Rutacées vénéneuses dite "Rue" : *Ruta chalepensis*, ou appelée « El Fidjel » en Algérie. Elle est largement utilisée en médecine traditionnelle en raison de ses propriétés thérapeutiques et ses principaux composants de ses huiles essentielles. À travers cette étude, nous avons essayé de donner un bref aperçu des caractéristiques liées à cette plante dont la famille des « Rutacées » et le genre « *Ruta* ». L'étude de milieu physique et bioclimatique ont montré que notre station d'étude « Ghazaouet » a un climat semi-aride avec des hivers doux et chauds.

La diversité florale de la station d'étude a révélé la dominance des Astéracées, et le calcul de l'indice de perturbation est directement lié à la dominance des thérophytes. Les indicateurs de diversité végétale ont montré une richesse spécifique importante au niveau de la stations.

L'étude histologique vise à identifier les différentes structures tissulaires et leurs fonctions. Une comparaison des mesures histologiques de cette plante a montré des différences dans l'épaisseur des tissus qui composent les trois parties étudiées (racine, tige et pétiole ).

L'étude phytochimique a enrichi l'aspect expérimental de ce travail, à travers une méthode de modélisation moléculaire et une série de tests comme (Drug-likeness et ADME/T...etc). Les molécules (Quercétine, 2-acétoxytridécane, 2-tétradécanone, 2-Undécanone, 2- Tridécane et 2-dodécanone et 2-nonanone) ont montré une activité inhibitrice intéressante et assez identique sur l'enzyme responsable des maladies rhumatismales humaines (Interleukine-6), où le (2-acetoxytridecane) a été classé comme meilleur inhibiteur avec le score le plus élevé. Cette étude a révélé que les composants des huiles essentielles de *Ruta chalepensis* peuvent être utilisés comme des traitements fonctionnels contre le rhumatisme.

**Mots clés :** *Ruta chalepensis*, Rutacées, huiles essentielles, Tlemcen, Étude histologique, Étude phytochimique, rhumatisme.

**Abstract : Histological and phytochemical study of *Ruta chalepensis* (Rutaceae) in the region of Tlemcen**

The region of Tlemcen presents a remarkable floristic diversity which attracts researchers and is the subject of various scientific studies. In this context, the present work is devoted to the study of one of the toxic Rutaceae known as "Rue": *Ruta chalepensis*, or called "El Fidjel" in Algeria. It is widely used in traditional medicine because of its therapeutic properties and the main components of its essential oils. Through this study, we tried to give a brief overview of the characteristics related to this plant whose family "Rutaceae" and genus "Ruta". The study of physical and bioclimatic environment showed that our study station "Ghazaouet" has a semi-arid climate with mild and hot winters.

The floral diversity of the study station revealed the dominance of Asteraceae, and the calculation of the disturbance index is directly related to the dominance of "therophytes". The indicators of plant diversity have shown important specific richness at the study station.

The histological study aims to identify the different tissue structures and their functions. A comparison of the histological measurements of this plant showed differences in the thickness of the tissues that compose the three parts studied (root, stem and petiole).

The phytochemical study enriched the experimental aspect of this work, through a molecular modeling method and a series of tests as (Drug-likeness and ADME/T..ect). The molecules (Quercetin, 2-acetoxytridecane, 2-tetradecanone, 2-Undecanone, 2- Tridecanone and 2-dodecanone and 2-nonanone) showed an interesting and quite identical inhibitory activity on the enzyme responsible for human rheumatic diseases (Interleukin-6), where (2-acetoxytridecane) was ranked as the best inhibitor with the highest score. This study revealed that the components of *Ruta chalepensis* essential oils can be used as functional treatments for rheumatism.

**Keywords :** *Ruta chalepensis*, Rutaceae, essential oils, Tlemcen, histological study, phytochemical study, rheumatism.

# Table des Matières

REMERCIEMENTS

DÉDICACES

ملخص .

RÉSUMÉ

ABSTRACT

TABLE DES MATIÈRE

LISTE DES FIGURE.

LISTE DES TABLEAUX

LISTE DES ABRÉVÉATIONS.

---

INTRODUCTION GÉNÉRALE.....	1
CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE .....	4
1. CARACTÈRES GÉNÉRAUX DES RUTACÉES .....	5
2. DISTRIBUTION DANS LE MONDE .....	6
3. LISTE DES GENRES DE LA FAMILLE DES RUTACÉES.....	6
4. DESCRIPTION DE GENRE RUTA.....	11
5. DESCRIPTION DE L'ESPÈCE RUTA CHALEPENSIS (RUE D'ALEP) .....	11
5.1. Noms vernaculaires de l'espèce .....	12
5.2. Systématique De <i>Ruta chalepensis</i> .....	12
5.3. Description botanique de la plante .....	13
5.4. Cycle de développement de <i>Ruta chalepensis</i> .....	15
5.5. Écologie et situation géographique .....	16
5.6. Exigence Pédoclimatiques.....	16
5.7. Utilité de la plante .....	16
a) Application en cuisine.....	16
b) En médecine .....	16
c) En agriculture .....	17
d) Beauté et cosmétique.....	17
e) En écologie et culture des jardins.....	18
f) Utilisation populaire en Algérie .....	18
5.8. Toxicité de la plante .....	19
CHAPITRE II : ÉTUDE DE MILIEU PHYSIQUE.....	20
INTRODUCTION.....	21
1. MILIEU PHYSIQUE.....	21
1.1. Présentation générale de la région d'étude.....	21
1.2. Données géographiques et Géomorphologique.....	21
□ Le littoral .....	21
□ Les plaines telliennes.....	21
□ Les Monts de Tlemcen .....	22
□ Bassin de Tlemcen.....	22
1.3. Choix de la station d'étude.....	22
1.4. Situation géographique de la station d'étude.....	22
1.5. Description de la station .....	25

□ Géomorphologie.....	25
□ Pédologie.....	25
□ Hydrologie.....	26
2. ÉTUDE BIOCLIMATIQUE.....	28
2.1. Choix des données et de la station météorologique.....	29
2.2. Facteurs climatiques.....	31
A) PRECIPITATIONS.....	32
1- Moyennes Mensuels.....	32
2- Régime Saisonnier.....	32
B) TEMPERATURES.....	34
1- Températures Moyennes des « Maxima » du Mois le plus Chaud « M ».....	34
2- Températures moyennes des « minima » du mois le plus froid « m ».....	34
C) AUTRES FACTEURS CLIMATIQUES.....	35
1- Le vent.....	35
2- La neige.....	35
2.3. SYNTHÈSE BIOCLIMATIQUE.....	36
1- Classification des ambiances bioclimatiques en fonction de "T" et "m".....	36
2- Indice D'aridité De DE MARTONNE.....	36
3- Diagrammes Ombrothermiques De BAGNOULS Et GAUSSEN.....	39
4- Endice Xerothermique D'EMBERGER.....	40
5- Le Quotient Pluviothermique D'EMBERGER.....	41
6- Indice De Continentalité.....	43
CONCLUSION.....	44
CHAPITRE III : ÉTUDE DE LA DIVERSITÉ BIOLOGIQUE ET PHYTOGÉOGRAPHIQUE.....	45
INTRODUCTION.....	46
1. COMPOSITION SYSTÉMATIQUE.....	46
1.1. Caractéristique biologique.....	51
1.2. Indice de perturbation.....	53
1.3. Caractéristiques morphologiques.....	53
1.4. Caractéristiques biogéographique.....	55
2. ÉTUDE DE LA BIODIVERSITÉ.....	56
2.1. Indices de diversité.....	57
2.1.1. Indice de diversité de Shannon-Weaver.....	57
2.1.2. Indice d'équitabilité (E).....	57
2.1.3. Indice de Simpson (D).....	58
2.1.4. Indice de Margalef.....	58
2.2. Calculs des indices.....	58
CONCLUSION.....	60
CHAPITRE IV : ÉTUDE HISTOLOGIQUE.....	61
1. ÉTUDE HISTOLOGIQUE.....	62
1.1. Généralités.....	62
1.2. Classification des Tissus végétaux.....	62
1.2.1. Les tissus protecteurs.....	62
1.2.2. Les tissus fondamentaux.....	62
1.2.3. Les tissus de soutien.....	62
1.2.4. les tissus conducteurs.....	62
1.3. Matériels et méthodes.....	63
1.3.1 Matériel utilisé.....	63

1.3.2 Méthodes d'étude .....	64
<input type="checkbox"/> Sur le terrain .....	64
<input type="checkbox"/> Au laboratoire.....	64
1- Préparation des coupes .....	64
2- Double coloration des coupes.....	64
3- Montage des coupes et observation au microscope.....	65
1.3.3. Résultats et interprétation.....	67
<input type="checkbox"/> Observations.....	67
1. La tige.....	67
2. Épiderme de la feuille.....	71
3. Le pétiole.....	73
4. La racine .....	74
2. ETUDE HISTOMÉTRIQUE.....	75
2.1. Histogrammes.....	80
1.3.4. Discussion .....	83
CONCLUSION .....	83
CHAPITRE V : ÉTUDE PHYTOCHIMIQUE .....	84
INTRODUCTION.....	85
1. MATÉRIELS ET MÉTHODES .....	88
1.1. Matériels.....	88
1.1.1 . Généralité sur les enzymes et les inhibiteurs.....	88
1.1.2. Présentation de la protéine Interleukin-6 ( Human IL-6) .....	89
1.1.3. Présentation des ligands (inhibiteurs).....	89
a. Composition de L'huile essentiel de <i>Ruta chalepensis</i> .....	90
b. Les principaux flavonoïdes et alcaloïdes de la plante <i>Ruta chalepensis</i> .....	91
1.1.4. Présentation de Matériels informatiques .....	91
a. Ordinateur portable (PC) .....	91
b. Banques des données.....	91
<input type="checkbox"/> PubChem .....	91
<input type="checkbox"/> RCSB.....	92
c. Les logiciels.....	93
<input type="checkbox"/> ChemDraw Ultra .....	93
<input type="checkbox"/> HyperChem Professional.....	94
<input type="checkbox"/> Moléculaire Operating Environment « MOE ».....	94
d. Les serveurs en ligne .....	95
<input type="checkbox"/> Swiss ADME.....	95
<input type="checkbox"/> Swiss Target Prediction.....	96
<input type="checkbox"/> ADME Tlab.....	96
<input type="checkbox"/> PASS-Way2Drug .....	97
<input type="checkbox"/> OSIRIS property Explorer.....	97
<input type="checkbox"/> RS Web Predictor.....	98
<input type="checkbox"/> Serveur iMODS .....	99
1.2. Méthode de Travail .....	100
1.2.1. Méthodes de la modélisation moléculaire .....	100
1- Docking moléculaire .....	101
2- Règle de Lipinski.....	103
3- Propriétés Drug Likeness .....	103
4- Prédiction ADME/Toxicité .....	103
5- Prédiction PASS et la prédiction P450 de site de métabolite .....	103

a.	Prédiction PASS .....	103
b.	Prédiction P450 .....	103
6-	Carte graphique des pharmacophores.....	104
7-	Dynamique moléculaire.....	104
1.3.	RÉSULTATS ET DISCUSSION .....	104
1-	Préparation de la protéine .....	104
2-	Préparation des ligands.....	107
1.3.1.	Docking Moléculaire .....	112
1-	Complexe (Enzyme-Ligands de la plante ) .....	112
2-	Complexe (Enzyme-Médicaments).....	114
3-	Résultats de Docking avec les ligands de la plante .....	115
□	Résultats de Docking des meilleurs ligands .....	118
4-	Résultats de Docking avec les Médicaments.....	119
5-	Interaction Enzyme-Ligands de la plante .....	120
6-	Interaction Enzyme-médicaments .....	122
1.3.2.	Calcul des propriétés de Drug Likness et la prédiction ADME/Toxicité .....	124
1-	Calcul des propriétés de druglikeness .....	124
2-	la prédiction ADME/Toxicité.....	129
1.3.3.	La prediction Pass et predictionP450 de site de métabolisme.....	134
1-	La prediction PASS .....	134
2-	Prédiction des Cytochrome P450 .....	138
3-	La Prédiction cible.....	140
1.3.4.	Carte graphique des pharmacophores.....	141
1.3.5.	Dynamiques moléculaire .....	146
	CONCLUSION.....	148
	CONCLUSION GÉNÉRALE ET PERSPECTIVES .....	149
	RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES .....	152

## Liste des Figures

Figure 1 : Répartition Géographique De La Famille Des Rutacées Dans Le Monde.....	6
Figure 2 : Schéma de <i>Ruta chalepensis</i> .....	13
Figure 3: photo de la partie aérienne de la plante.....	13
Figure 4 illustrations des différentes parties de la plante (A (fleur) ; B (fruit) ; C ( feuilles) ; D (la tige) ; E ( pétiole ).....	14
Figure 5 : Cycle de développement de <i>Ruta chalepensis L</i> .....	15
Figure 6 : Situation géographique de la station de Ghazaouet .....	23
Figure 7 : photos de la station de Ghazaouet.....	24
Figure 8 : photos de <i>Ruta chalepensis</i> prise de la station de Ghazaouet .....	27
Figure 9 : Moyennes mensuelles des précipitations et des températures pour l'ancienne et la nouvelle période de la station de Ghazaouet.....	31
Figure 10 : Précipitation moyenne annuelle durant les deux périodes .....	31
Figure 11 : Régimes saisonnier des précipitations pour la station de Ghazaouet (AP : ancienne période ; NP : nouvelle période).....	33
Figure 12 : Indice d'aridité de DE MARTONNE .....	38
Figure 13 : Diagrammes Ombrothermiques de BAGNOULS ET GAUSSEN pour la station de Ghazaouet pour (AP : Ancienne période ; NP : Nouvelle période).....	39
Figure 14 : Climagramme pluviothermique d'EMBERGER (Q2).....	42
Figure 15 : Représentation graphique de la composition de la flore par famille.....	50
Figure 16 : Pourcentage des familles dans la station de Ghazaouet.....	50
Figure 17: Classification des types biologique d'après (RAUNKIER, 1934).....	52
Figure 18 : Pourcentages des types biologiques.....	52
Figure 19 : pourcentages des types morphologiques.....	54
Figure 20 : Pourcentages des types Biogéographique de la station de Ghazaouet.....	56
Figure 21 : Représentation graphique des indices de diversité .....	59
Figure 22 : Photographies de protocole à suivre pour la préparation des coupes histologique.....	68
Figure 23: Vue d'ensemble d'une coupe histologique au niveau de la tige de <i>Ruta chalepensis</i> .....	69
Figure 24 : Observation microscopique des Tissus présents au niveau d'une coupe histologique de la tige de <i>Ruta chalepensis</i> .....	68
Figure 25 : Observation microscopique de l'ensemble (Xylème-Phloème) au niveau de la tige de <i>Ruta chalepensis</i> .....	69
Figure 26 : Observation microscopique des Cellules de Parenchyme au niveau d'une coupe anatomique de la tige de <i>Ruta chalepensis</i> .....	69
Figure 27 : Observation microscopique de l'Épiderme et de parenchyme Palissadique.....	69
Figure 28 : Observation microscopique de l'Épiderme sans coloration (Coloration naturelle) au niveau de la tige de <i>Ruta chalepensis</i> .....	70

Figure 29 : Observation microscopique des glandes sécrétrices au niveau de l'Épiderme de la tige de <i>Ruta chalepensis</i> .....	70
Figure 30 : Observation microscopique de l'Épiderme de la feuille de <i>Ruta chalepensis</i> .....	71
Figure 31 : Observation microscopique d'une glande sécrétrice au niveau de l'Épiderme de la feuille de <i>Ruta chalepensis</i> .....	71
Figure 32 : Observation microscopique des Stomates au niveau de l'Épiderme de la feuille.....	72
Figure 33: Observation microscopique de Stomate fermé .....	72
Figure 34 : Observation microscopique de la paroi cytoplasmique des cellules de l'Épiderme de la feuille.....	72
Figure 35 : Vue d'ensemble d'une coupe histologique au niveau de Pétiole de .....	73
Figure 36 : Observation microscopique de l'ensemble (Xylème-Phloème).....	73
Figure 37 : Vue d'ensemble d'une coupe histologique au niveau de la racine de <i>Ruta chalepensis</i> .....	74
Figure 38 : Observation microscopique de l'ensemble (Xylème-Phloème).....	74
Figure 39 : Représentation graphique des moyennes histométrique de la tige .....	80
Figure 40 : Représentation graphique des moyennes histométriques de Pétiole.....	81
Figure 41 : Représentation graphique des moyennes histométrique de la racine.....	82
Figure 42 : schéma de formation de complexe inhibiteur-enzyme .....	88
Figure 43: interface de la banque des données PubChem .....	92
Figure 44 : Interface de banque des données RCSB .....	93
Figure 45: interface de logiciel ChemDraw ultra 12.....	93
Figure 46: interface de logiciel HyperChem .....	94
Figure 47: interface de logiciel MOE.....	95
Figure 48 : Interface de serveur en ligne SwissADME.....	96
Figure 49: interface de site Swiss Target Prediction.....	96
Figure 50: interface du serveur en ligne ADMETlab.....	97
Figure 51: Interface de Serveur en ligne PASS-Way2Drug.....	97
Figure 52: interface de serveur en ligne OSIRIS property Explorer .....	98
Figure 53 : Interface de serveur en ligne RS Web Predictor .....	98
Figure 54 :Interface de serveur en ligne iMODS .....	99
Figure 55: Protocole de la modélisation moléculaire .....	100
Figure 56: Protocole de la préparation des molécule (Docking moléculaire) .....	102
Figure 57: Suppression des chaines.....	106
Figure 58: Détermination de site actif de la protéine .....	106
Figure 59 : Complexe (IL-6-Ligand Quercétine).....	112
Figure 60 : Complexe (Enzyme IL-6-Ligands de la plante ).....	113

Figure 61 : Complexe (Enzyme IL-6-Médicaments).....	114
Figure 62: Complexe (IL-6-Ligand Quercétine) .....	120
Figure 63: Interaction (IL-6-2-acetoxytridecane).....	120
Figure 64: Interaction (IL-6-2-tetradecanone).....	120
Figure 65 : Interaction (IL-6-2-Dodecanone).....	120
Figure 66: Interaction (IL-6-2-Undecanone .....	121
Figure 67: Interaction (IL-6-2-Nonanone) .....	121
Figure 68: Interaction (IL-6- 2-tridecanone) .....	121
Figure 69: Interaction (IL-6- ligand de référence) .....	121
Figure 70 : Interaction (Interleukin-6- tofacitinib).....	122
Figure 71 : Interaction (Interleukin-6- Méthotrexate).....	122
Figure 72 : Interaction (Interleukin-6- Corticoïdes ).....	122
Figure 73 : Interaction (Interleukin-6- Solupred ).....	122
Figure 74: Prédiction de la cible pour 2-acetoxytridecane .....	140
Figure 75 : Pharmacophore complexe (Quercétine-IL-6) .....	141
Figure 76 : Pharmacophore complexe (2-acetoxytridecane-IL-6) .....	142
Figure 77 : Pharmacophore complexe (2-tetradecanone -IL-6) .....	142
Figure 78 : Pharmacophore complexe (2-Undecanone -IL-6).....	143
Figure 79 : Pharmacophore complexe (2-Tridecanone-IL-6).....	143
Figure 80 : Pharmacophore complexe (2-Dodecanone-IL-6).....	144
Figure 81 : Pharmacophore complexe (2-Nonanone -IL-6).....	144
Figure 82: Résultats de la dynamique moléculaire de complexe (2- acetoxytridecane-IL-6).....	146

## Liste des Tableaux

Tableau 1 : Liste De Quelques Genres De La Famille Des Rutacées. ....	7
Tableau 2: La position systématique de l'espèce <i>Ruta chalepensis</i> ; .....	12
Tableau 3 : Quelques usages traditionnels du <i>Ruta chalepensis</i> .....	18
Tableau 4 : Données géographiques de la station de Ghazaouet.....	23
Tableau 5 : Moyennes mensuelles et annuelles des précipitations et des températures pour l'ancienne période (1913-1938) .....	30
Tableau 6: Moyennes mensuelles et annuelles des précipitations et des températures pour la nouvelle période (1997-2020) .....	30
Tableau 7 : Variations saisonnières des précipitations de la station de Ghazaouet pour les deux période (AP : ancienne période ; NP : nouvelle période). .....	33
Tableau 8 : Étages de végétation et type du climat. (AP: Ancienne période ; NP: Nouvelles périodes) .....	36
Tableau 9 : Indice de DE MARTONNE dans la station d'étude pour les deux périodes (ancienne et nouvelle).....	37
Tableau 10: Indice de sécheresse (AP : ancienne période ;NP :nouvelle période) .....	40
Tableau 11 : Les quotients pluviothermique d'Emberger (Q <sub>2</sub> ) pour les deux périodes.....	41
Tableau 12 : Indice de continentalité (Ancienne et Nouvelle période) .....	43
Tableau 13 : inventaire floristique de la station de Ghazaouet.....	46
Tableau 14 : Inventaire des familles en pourcentage de la zone d'étude. ....	49
Tableau 15 : pourcentages des types biologiques dans la station d'étude.....	52
Tableau 16: pourcentages des types morphologiques dans la station d'étude .....	54
Tableau 17: Pourcentage des types biogéographique de la station d'étude.....	55
Tableau 18 : Résultats de calcul des indices de diversité .....	59
Tableau 19 : Matériaux de l'étude histologique .....	63
Tableau 20: Mesures histologique de la tige de <i>Ruta chalepensis</i> .....	75
Tableau 21: Mesures histologique du pétiole de <i>Ruta chalepensis</i> .....	76
Tableau 22: Mesures histologique de la racine de <i>Ruta chalepensis</i> .....	78
Tableau 23: Moyennes histométriques de la tige de <i>Ruta chalepensis</i> .....	80
Tableau 24: Moyennes histométriques de Pétiole de <i>Ruta chalepensis</i> .....	81

Tableau 25: Moyennes des mesures histométriques de la racine de <i>Ruta chalepensis</i> .....	82
Tableau 26: Composition chimique de l'huile essentiel de <i>Ruta chalepensis</i> .....	90
Tableau 27: propriétés de la protéine Interleukine-6.....	105
Tableau 28: structure des ligands de la plante <i>Ruta chalepensis</i> .....	107
Tableau 29: Structure des principaux Molécule des Flavonoïdes et d'alcaloïdes de .....	111
Tableau 30: Résultats obtenue après le Docking par logiciel « MOE » avec l'enzyme (Interleukin-6) .....	115
Tableau 31: Résultats de Docking des meilleures molécules sélectionnées .....	118
Tableau 32 : résultats de Docking avec les ligands des médicaments.....	119
Tableau 33: Propriétés Drug Likness des ligands de la plante et des médicaments de Comparaison .	124
Tableau 34 : Résultats des test ADME/Toxicité pour les ligands de la plante et les médicaments ....	129
Tableau 35 : Résultats de la prédiction PASS des activités biologiques des sept ligands.....	134
Tableau 36: Résultats de la prédiction PASS des effets toxiques et indésirables .....	135
Tableau 37: liste des sites P450 de prédiction du métabolisme des sept meilleurs ligands .....	138

## Liste des Abréviations

<b>BBB</b>	Membrane de la barrière hémato-encéphalique
<b>Canar-Eur-Mérid-NA</b>	Canarie-Européen-Méridional-Nord-Africain
<b>Ch</b>	Chamaephytes
<b>Circumbor</b>	Circumboréal
<b>Circum-Méd</b>	Circum- Méditerranéen.
<b>Cosmp</b>	Cosmopolite
<b>CYP450</b>	Test de mutagenèse
<b>DH</b>	Nombre de donneurs de liaisons hydrogènes
<b>DILI</b>	Lésions hépatiques d'origine médicamenteuse
<b>End-Alg-Mar</b>	Endémique –Algéro- marocaine
<b>End-NA</b>	Endémique-Nord Afrique
<b>Eur</b>	Européen
<b>Euras</b>	Eurasiatique
<b>Euras-Afr-Sept</b>	Eurasiatique-Afrique-
<b>Euras-Méd</b>	Eurasiatique-Méditerranéen
<b>Eur-Méd</b>	Européen-Méditerranéen
<b>Eur-Méd-Syrie</b>	Européen-Méditerranéen-Syrie
<b>Ge</b>	Géophyte
<b>Grss</b>	Grossissement
<b>Ha</b>	Herbacée annuelle
<b>He</b>	Hémicryptophyte
<b>hERG</b>	Human Ether-à-go-go-Related Gene (Canale potassique)
<b>H-HT</b>	Télangiectasie hémorragique héréditaire
<b>HIA</b>	L'absorption intestinale humaine
<b>Hv</b>	Herbacée vivace
<b>Ibéro-Ma</b>	Ibéro-Mauritanien
<b>IL-6</b>	Interleukin-6

<b>Kcal/mol</b>	Kilocalorie par mol
<b>Lv</b>	Ligneuse vivace
<b>Macar-Méd</b>	Macaronésien-méditerranéen
<b>Macar-Méd-Éthiopie-Inde</b>	Macaronésien-Méditerranéen- Éthiopie-Inde
<b>Macar-Méd-Irano-Tour</b>	Macaronésien-Méditerranéen-Irano-Touranien
<b>Méd</b>	Méditerranéen
<b>MOE</b>	Molecular Operating Environment
<b>ONM</b>	Office National de la Météorologie de Tlemcen
<b>P.H</b>	Phanérophytes
<b>Pa</b>	La probabilité qu'un composé soit actif
<b>Paléo-subtrop</b>	Paléo-subtropicale
<b>PBB</b>	La capacité de liaison aux protéines plasmatiques
<b>PDB</b>	Protein data bank
<b>Pgp</b>	Glycoprotéine P
<b>Ph</b>	Phanérophyte
<b>Pi</b>	La probabilité qu'un composé soit inactif
<b>PM</b>	Poids moléculaire
<b>PubChem</b>	Banque de données américaine de molécules chimiques
<b>RCSB</b>	Research Collaboratory for Structural Bioinformatics
<b>Sub-Cosmp</b>	Sub-Cosmopolite
<b>Sub-Méd</b>	Sub-méditerranéen
<b>T1/2 (h)</b>	Demi-vie
<b>Th</b>	Thérophyte
<b>TPASA</b>	Total Prostate-specific antigen
<b>W-Méd</b>	Ouest méditerranéen

# Introduction Générale

## ***INTRODUCTION GÉNÉRALE***

---

Le monde méditerranéen, plus que toute autre région du monde, offre une exceptionnelle diversité floristique, répartie dans de grande famille végétale. Ces formations végétales ont évolué dans des milieux marqués par l'hétérogénéité géologique et topographique mais surtout par une longue et profonde pression humaine. L'hétérogénéité spatiale et la variabilité temporelle a généré une mosaïque d'écosystèmes différents pouvant exister dans une surface limitée. De plus, au sein de la flore d'une même communauté, peuvent coexister des taxons d'origine différente. Ainsi, plusieurs espèces, en particulier herbacées annuelles ou vivaces, trouvent leur plus grande diversité dans ces régions, malgré les contraintes climatique (**AIDOU, 1997**).

Appartient à la région méditerranéenne, la richesse de la flore algérienne est indiscutable, avec environ 4 300 espèces et sous-espèces des plantes vasculaires (**DOBIGNARD & CHATELAIN, 2010-2013**). Elle rassemble un grand nombre d'espèces classées selon leur degré de rareté : 289 espèces assez rares, 647 espèces rares, 640 espèces très rares, 35 espèces extrêmement rares et 168 espèces endémiques (**FAO, 2012**). Elle est célèbre ainsi pour sa diversité de plantes médicinales et aromatiques et leurs diverses utilisations populaires dans tout le pays. (**ILBERT *et al.*, 2016**).

A l'instar des autres régions de l'Algérie la région de Tlemcen est caractérisée par des riches variétés de plantes médicinales qui font l'objet de plusieurs études pharmaceutiques ainsi qu'à leur grand intérêt pour le domaine de la médecine traditionnelle.

Les plantes aromatiques et leurs huiles essentielles sont connues et utilisées pour leurs propriétés thérapeutiques, dues à la présence de milliers de composés naturels biologiquement actifs appelés « métabolites secondaires », dont les polyphénols (**CHARIF & ALLOU, 2014**). Les polyphénols existent dans toutes les parties des plantes supérieures (racines, tiges, feuilles, fleurs, pollen, fruits, graines et bois), les plus représentatives sont les anthocyanes, les flavonoïdes et les tanins (**BOIZOT & CHARPENTIER, 2006**).

Depuis des milliers d'années, l'homme utilisé les plantes trouvées dans la nature, pour traiter et soigner les maladies , pour satisfaire ses besoins en soins de santé primaire, en raison de la pauvreté et du manque d'accès à la médecine moderne ( **HADJADJ *et al.*, 2019**).

Les grands médecins : Galien, Discoride, ont trouvé des milliers de remède dans les plantes. Les médecins arabes du moyen Age : AL-Rhazi, Avicenne, soignaient tous leur malades par les plantes ou les alimentaires (**JEAN CLAUDE, 2002**).

Dans le cadre de la valorisation des plantes aromatique et médicinales de la région de Tlemcen, notre travail est consacré à l'étude d'une espèce miracle qui appartient à la famille des Rutacées connue sous son nom scientifique « *Ruta chalepensis* » et son nom arabe «Fidjel ou Sedab».

La Rue est une herbe vivace persistante, aromatique caractérisée par la présence de glandes à huile essentiel principalement présentes dans les feuilles, ayant une forte odeur, **(BOUREBABA & BOULEMREDJ, 2011)**. Elle est largement répandue dans les régions méditerranéennes, elle pousse spontanément dans la région occidentale de l'Algérie. Cette espèce est les plus souvent utilisées dans la médecine traditionnelle comme laxatif, anti-inflammatoire, analgésique, antispasmodique, abortif, antiépileptique, emménagogue et pour le traitement de pathologies cutanées. **(MERGACHE *et al* .,2009)**.

Parmi les maladies qui représente actuellement un déficit pour la santé humaine. Le rhumatisme touche environ 18% de la population mondiale **(FONDATION ARTHRITIS, 2012-2016)** dont 3 million algérienne souffrent de telles maladies **(KOURTA, 2007)**. Plusieurs études sont consacrées pour la recherche d'un traitement pour cette épidémiologie dont certains sont en cours de validation. L'application des plantes médicinales qui possèdent des propriétés anti-inflammatoires telle que *Ruta chalepensis* dans le traitement de cette maladie doit être entreprise.

Dans ce contexte le présent travail a été réalisé dans le but de dévoilé les caractéristiques botaniques, histologiques et phytochimiques de la plante *Ruta chalepensis* d'une façon particulière ainsi que d'étudier la végétation de la région d'une façon général.

Le présent Travail est scindé en deux grandes parties structuré en 5 chapitres

### ✓ **La première partie**

- ♣ Le Chapitre I : initié par une recherche bibliographique qui donne une vue générale sur la famille des Rutacées et sur l'espèce *Ruta chalepensis* suite de sa description botanique, son origine, sa répartition géographique son intérêt...etc.
- ♣ Le Chapitre II : est consacré d'une part à l'étude de milieu physique (région de Tlemcen) y compris notre station d'étude (Ghazaouet). De l'autre part ce chapitre fait l'objet d'une approche bioclimatique de la région.

## ***INTRODUCTION GÉNÉRALE***

---

- ♣ Le Chapitre III : consacré à l'étude de la diversité de cortège floristique liée à *Ruta chalepensis* prenant en compte le type biologique, morphologique et biogéographique.
- ♣ Le Chapitre IV : une étude histologique et histométrique de *Ruta chalepensis* pour mettre en évidence les différents tissus constituant la plante.

### ✓ **La deuxième Partie**

- ♣ Le Chapitre V : une étude phytochimique pour tester In silico les activités thérapeutiques de la plante *Ruta chalepensis* pour le traitement de la maladie de Rhumatisme

### ✓ **Conclusion générale et Perspectives**

# **Chapitre I**

## **Synthèse Bibliographique**

### **1. Caractères généraux des Rutacées**

Les Rutacées ont été décrites pour la première fois par Durand (**DURANDE, 1782**), puis par Jussieu (**DE JUSSIEU, 1789**).

Selon **CRONQUIST (1988)**, ce sont des plantes dicotylédones, connus sous le nom de famille de rue ou de citron (**SINGH, 2004**). Les Rutacées appartiennent à la division des Magnoliophytes, à la classe des Magnoliopsides, à la sous-classe des Rosidées et à l'ordre des Sapindales (**BENKIKI, 2006**).

La famille est connue par les variétés de ses fruits. La plupart de ces espèces sont pollinisées par des insectes divers essentiellement les abeilles et les mouches qui sont attirés par les fleurs souvent spectaculaire produisant du parfum et du nectar (**JUDD *et al.*, 2002**).

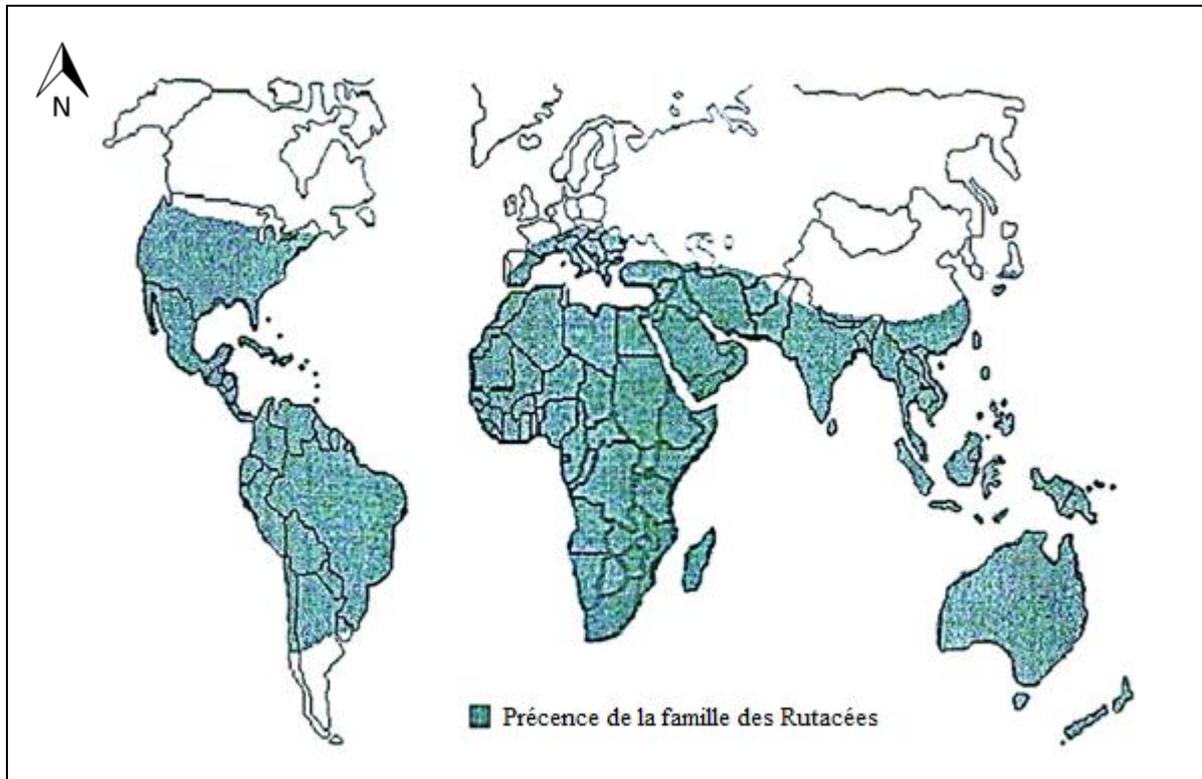
Les Rutacées sont remarquables par la toxicité de la plupart de ces espèces, dont le contact avec une plante de cette famille (surtout les agrumes) ou l'un des produits qui en est issu (ex : huile essentielle), en présence de soleil, provoque des complications dermatiques. (**BOUNASLA & KOUIDRI, 2008**).

Les Rutacées se présentent sous forme d'arbres, d'arbustes parfois de lianes ligneuses ou de plantes herbacées. Elles possèdent fréquemment des aiguillons sur le tronc, les rameaux et sur les limbes de feuilles avec des poches schizolysigènes situées dans différentes parties de la plante. La plupart des Rutacées produisent des huiles essentielles dégageant d'intenses odeurs souvent agréables. Les feuilles sont généralement alternes, composées ou imparipennées ou digitées ou simples. Les inflorescences sont très variées : cymes, racèmes, corymbes, panicules ou, rarement, fleurs isolées. Les fleurs sont le plus souvent régulières et généralement hermaphrodites. Les pétales se trouvent généralement libres. Les filets des étamines sont libres ou soudés à la base et les anthères présentent une déhiscence longitudinale. Le fruit peut être très variable (baies, drupes, samares capsules ou follicules) (**GERARDO, 2011**).

### 2. Distribution dans le monde

La famille des Rutacées a une origine des régions tropicales et tempérées notamment l'Afrique du sud et l'Australie (GAUSSEN *et al.*, 1982) (figure 1).

Ainsi que (JUDD *et al.*, 2002), ont montré que les Rutacées sont presque cosmopolites mais surtout tropicales et subtropicales.



**Figure 1 : Répartition Géographique De La Famille Des Rutacées Dans Le Monde (GAUSSEN *et al.*, 1982)**

### 3. Liste des genres de la famille des Rutacées

Les Rutacées comptent près de 150 genres et 1600 espèces d'arbres, d'arbustes et de plantes grimpantes, répartis dans les régions tempérées et tropicales du monde. Les principaux genres de cette famille sont *Citrus*, *Zanthoxylum*, *Ruta*, *Ptelea*, *Murraya* et *Fortunella* (ROONGTAWAN & JANPEN, 2014). Engler a défini 7 sous-familles de la famille des Rutaceae, dont 3 sont les plus grandes : Aurantioïdées, Toddalioïdées et Rutoïdées (MILTON *et al.*, 2008) (Tableau 1).

## CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Tableau 1 : Liste De Quelques Genres De La Famille Des Rutacées (SWINGLE,1914 - 1915) ;(SWINGLE,1918) ;(SWINGLE,1938-1940) ; [ <https://fr.wikipedia.org/wiki/Rutaceae>].

Sous-familles	N°	Genres	Originaires	Espèce exemplaires
Les Aurantioïdées	1	<i>Luvunga</i>	Asie	<i>L. scandens</i>
	2	<i>Merope</i>	Sud De Malaisie	<i>M. angulata</i>
	3	<i>Monathocitrus</i>	Sud-Est Asie	<i>M.oblanceolata</i>
	4	<i>Zanthoxylum</i>	Tropicale	<i>Z. piperitum</i>
	5	<i>Triphasia</i>	Asie, Guéné	<i>T. brassii</i>
	6	<i>Wenzelia</i>	Nouvelle Guinée, Island	<i>W. archboldiana</i>
	7	<i>Aeglopsis</i>	Afrique Tropicale	<i>A. chevalieri</i>
	8	<i>Afraegle</i>	Afrique	<i>A.Paniculata</i>
	9	<i>Balsamocitrus</i>	Tropicale	<i>B. dawei</i>
	10	<i>Feroniella</i>	Indonésie, Java	<i>F. lucida</i>
	11	<i>Limonia</i>	Sous-Continent Indien, Siri Lanka, Malaisie	<i>L. acidissima</i>
	12	<i>Swinglea</i>	Philippine	<i>S. glutinosa</i>
	13	<i>Atalantia</i>	Australie	<i>A. monophylla</i>
	14	<i>Burkillanthus</i>	Malaisie	<i>B. malaccensis</i>
	15	<i>Citropis</i>	Afrique	<i>C. articulata</i>
	16	<i>Citrus</i>	La Plupart Des Espèces De <i>Citrus</i> Sont Sans Doute Originaires De La Chine Du Sud.	<i>C. sinensis (L)</i>
	17	<i>Clymenia</i>	Subtropicale, Californie	<i>C.platypoda</i>
	18	<i>Fortunella</i>	D'Extrême-Orient (Est de l'Asie)	<i>F. hindsii</i>
	19	<i>Limnocitrus</i>	Endémique De L'Indonésie	<i>L.littoralis</i>

## CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

	20	<i>Poncirus</i>	Corée Et Nord De La Chine	<i>P. trifoliata</i>
	21	<i>Clausena</i>	Sud De La Chine	<i>C. excavata</i>
	22	<i>Murraya</i>	Sud-Est Asiatique, Tropicales	<i>M. paniculata</i>
	23	<i>Merrilia</i>	Malaisie, Thaïlande, Indonésie	<i>M. caloxydon</i>
Les Aurantioïdées	24	<i>Glycosmis</i>	Sud-Est Asie, Australie	<i>G. pentaphylla</i>
	25	<i>Afraurantium</i>	Afrique Tropicale Occidentale	<i>A. senegalense</i>
	26	<i>Feronia</i>	Une Seule Espèce, Originaire De l'Inde, De Ceylan Et De l'Asie	<i>F. imonia</i>
	27	<i>Naringi</i>	Asie Tropicale	<i>N. crenulata</i>
	28	<i>Severinia</i>	Sud De La Chine	<i>S. buxifolia</i>
	29	<i>Triphasia</i>	Asie, Guéné	<i>T. brassii</i>
	30	<i>Glycosmis</i>	Sud De l'Asie, Australie	<i>G. angustifolia</i>
	31	<i>Bergera</i>	L'inde	<i>B. koenigii</i>
	32	<i>Paramignya</i>	La Chine	<i>P. scandens</i>
	33	<i>Oxanthera</i>	Endémique De La Nouvelle Calédonie	<i>O. neocaledonica</i>
Les Toddalioidées	34	<i>Philotheca</i>	Endémique De l'Australie	<i>P. acrolopha</i>
	35	<i>Acronychia</i>	l'Inde, La Malaisie, l'Australie Et Aux Iles De L'ouest De l'Océan Pacifique.	<i>A. acidula</i>
	36	<i>Dictamnus</i>	Sud, Centre Et De L'est De l'Europe, Sud De La Sibérie, Du Centre De l'Asie, Et d'Afrique Du	<i>D. obtusiflorus</i>

## CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

		Nord.	
37	<i>Melicope</i>	L'archipel d'Hawaï l'Asie tropicale, l'Australie Et La Nouvelle-Zélande	<i>M. adscendens</i>
38	<i>Ptelea</i>	Amérique Du Nord.	<i>P. trifoliata</i>
39	<i>Vepris</i>	Madagascar, Cameroun	<i>V. oubanguiensis</i>
40	<i>Boronia</i>	Australie	<i>B. megastigma</i>
41	<i>Correa</i>	L'Australie	<i>C. aemula</i>
42	<i>Crowea</i>	Endémique De l'Australie	<i>C. angustifolia</i>
43	<i>Leionema</i>	Endémique Est- Australie	<i>L. coxii</i>
44	<i>Microcybe</i>	Australie	<i>M. albiflora</i>
45	<i>Nematolepis</i>	Endémique D'Australie	<i>N. elliptica</i>
46	<i>Phebalium</i>	Endémique D'Australie	<i>P. ambiguum</i>
47	<i>Zieria</i>	Australie à l'exception D'une Espèce Originale De La Nouvelle- Calédonie	<i>Z. adenodonta</i>
48	<i>Ravenia</i>	Brésil	<i>R. spectabilis</i>
49	<i>Acmadenia</i>	Afrique Du Sud.	<i>A. alternifolia</i>
50	<i>Adenandra</i>	Afrique Du Sud	<i>A. acuminata</i>
51	<i>Agathosma</i>	Sud De l'Afrique	<i>A. betulina</i>
52	<i>Euchaetis</i>	Sud De l'Overberg	<i>E. meridionalis</i>
53	<i>Phyllosma</i>	Afrique tropicale	<i>P. capensis</i>
54	<i>Parapetalifera</i>	La Chine	<i>P. crenulata</i>
55	<i>Asterolasia</i>	Endémique Australie	<i>A. buxifolia</i>

## CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

	56	<i>Boronia</i>	Australie	<i>B. citriodora</i>
	57	<i>Chorilaena</i>	Sud-Est Australie	<i>C. quercifolia</i>
	58	<i>Diplolaena</i>	Australie	<i>D. drummondii</i>
	59	<i>Geleznovia</i>	Australie	<i>G. verrucosa</i>
	60	<i>Barosma</i>	Afrique De Sud	<i>B. crenata</i>
	61	<i>Coleonema</i>	Endémique Sud Afrique	<i>C. pulchellum</i>
	62	<i>Diosma</i>	Sud Afrique	<i>D. hirsuta</i>
	63	<i>Phebalium</i>	Endémique D'Australie	<i>P. squameum</i>
	64	<i>Philothea</i>	Endémique Sud-Est Australie	<i>P. myoporoides</i>
	65	<i>Empleurum</i>	Sud Afrique	<i>E. unicusulare</i>
	66	<i>Macrostylis</i>	Tropicale	<i>M. villosa</i>
67	<i>Sheilantha</i>	La Chine	<i>S. pubens</i>	
Les Rutoïdées	68	<i>Boenninghausenia</i>	Indonésie, Chine, Inde, Phillipine	<i>B. albiflora</i>
	69	<i>Psilopeganum</i>	La Chine	<i>P. sinense</i>
	70	<i>Thamnosma</i>	Désert Du Sud-Ouest Des Etats-Unis.	<i>T. montana</i>
	71	<i>Haplophyllum</i>	L'Iran, Afrique De Nord	<i>H. acutifolium</i>
	72	<i>Cneoridium</i>	Sud Et Basse- Californie,	<i>C. dumosum</i>
	73	<i>Dictamnus</i>	Europe, Sud De La Sibérie, l'Asie, Nord Afrique	<i>D. obtusiflorus</i>
	74	<i>Ruta</i>	<b>Méditerranée, Nord- Est De l'Afrique, Sud-Ouest De l'Asie</b>	<b><i>R. chalepensis</i></b>

### 4. Description de Genre *Ruta*

Le genre *Ruta* a été découvert par Carl. Von Linné en 1753, également connu sous son nom français rue ou grec « Rhyté » dont le sens fait allusion à ses vertus emménagogues (FRANÇOIS & NIESTLE, 2000). Les synonymes recensés sont rue fétide, rue puante, péganion, herbe de grâce (CLEVELY & RICHMOND, 1997).

Ce genre combine des arbustes, des sous-arbrisseaux et des vivaces herbacées à souche ligneuse, caducs ou persistants, vivants dans des lieux secs et rocailloux, de la région méditerranéenne, et du nord-est de l'Afrique jusqu'au sud-ouest de l'Asie. Les fleurs et le feuillage aromatiques, sont les principales attractions des rues. Les feuilles sont alternes, parfois opposées, ovales, larges ou arrondies. Les fleurs, jaunes, fimbriées ou dentées. (MIOULANE, 2004).

Le feuillage a parfois un usage médicinal. Ne consommer aucune partie de la rue, la plante entière étant toxique. Éviter de toucher le feuillage, sous peine de provoquer une réaction cutanée, se traduisant par des taches brunes qui foncent au soleil (DODT, 1996).

Le genre *Ruta* L. est représenté en Algérie par 4 espèces : *R. montana* (Clus) L, *R. chalepensis* L. ; *R. angustifolia* (pers) P. cout et *R. latifolia* (Salib) lindb. Les espèces diffèrent entre elles par l'allure des feuilles, de la grappe fructifère, des bractées et des sépales (BOSSARD & CUISANCE, 1981) ; (QUEZEL & SANTA, 1963).

### 5. Description de l'espèce *Ruta chalepensis* (Rue d'Alep)

*Chalepensis* signifiant « d'Alep » (ville de Syrie) indique le lieu d'origine des spécimens ayant servi à identifier et classer cette espèce en premier lieu ou simplement l'abondance de celle-ci dans la région (BENISTONE, 1984).

Le mot « *Ruta* » est dérivé d'un mot grec signifiant « qui libère » il fait allusion aux propriétés médicinales de ces plantes qui avaient la réputation de « soulager » tant de maux de l'empoisonnement aux troubles psychiques. C'est une ancienne herbe médicale qui a longtemps été utilisée par les Grecs comme contrepoison et comme talisman contre la sorcellerie. Les Romains l'utilisaient principalement pour améliorer la vision (DUVAL, 1992).

*Ruta chalepensis* est une plante aromatique, appartenant à la famille des rutacées, appelée communément par la population locale « Fidjel ». (AIDAOUÏ *et al.*, 2013). C'est une espèce méditerranéenne, relativement commune dans toute l'Algérie septentrionale (BABA AISSA, 1999).

Appelée aussi : *Ruta angustifolia* / *Ruta graveolens* var. *angustifolia* (DUKE *et al.*, 2008).

### 5.1. Noms vernaculaires de l'espèce

**Arabe :** Fijel, Fijla, fidjel, Fidjla, Bou ghans, Chedab, Sadhab, Sadab, Routsas, Rutsa, Ruta., Fejel Jbel. (IUCN, 2005)

**Berber :** Aourmi, Issin, Issel (BABA AISSA, 1999).

**Anglais :** Aleppo rue, Syrian rue, fringed rue, (BOCK, 2011)

**Français :** Rue d'Alep, Rue. (QUEZEL & SANTA, 1963).

**Espagnole :** Ruda (BOCK, 2011)

**Italien :** *Ruta d'Aleppo* (BOCK, 2011)

### 5.2. Systématique De *Ruta chalepensis*

Tableau 2: La position systématique de l'espèce *Ruta chalepensis* (BONNIER, 1999) (WIART, 2006) ; (TAKHTAJAN, 2009)

<b>Embranchement :</b>	<i>Spermaphytes</i>
<b>Sous-embranchement :</b>	<i>Angiospermes</i>
<b>Classe :</b>	<i>Eudicots</i>
<b>Sous classe :</b>	<i>Rosidées</i>
<b>Ordre :</b>	<i>Sapindales</i>
<b>Famille :</b>	<i>Rutacées (Juss, 1789)</i>
<b>Genre :</b>	<i>Ruta (Linnaeus, 1753)</i>
<b>Genre/espèce</b>	<i>Ruta chalepensis (Linnaeus, 1767)</i>



Figure 2 : Schéma de *Ruta chalepensis*

[ <https://cuts-url.com/AG7a> ]



Figure 3 : photo de la partie aérienne de la plante (Houas, 2021)

### 5.3. Description botanique de la plante

*Ruta chalepensis* est une plante aromatique, vivace, herbacée (BERGHEUL, 2017) spontanée ou cultivée. Les principaux caractères, qui distinguent cette espèce des autres, résident dans les lobes de la capsule rapprochés et non séparés ainsi que dans les pétales dentés et ciliés à leurs bord (LAMARCK, 1804). Les caractéristiques de ces organes végétatifs de la plante sont les suivants :

**Tige** : ligneuse à la base, atteint 80cm de haut (BERGHEUL, 2017). Droites, rameuses, cylindriques, dures, glabres, hautes de trois à quatre pieds, d'un verre glauque. (LAMARCK, 1804). Également non glanduleuses. (BOCK, 2011).

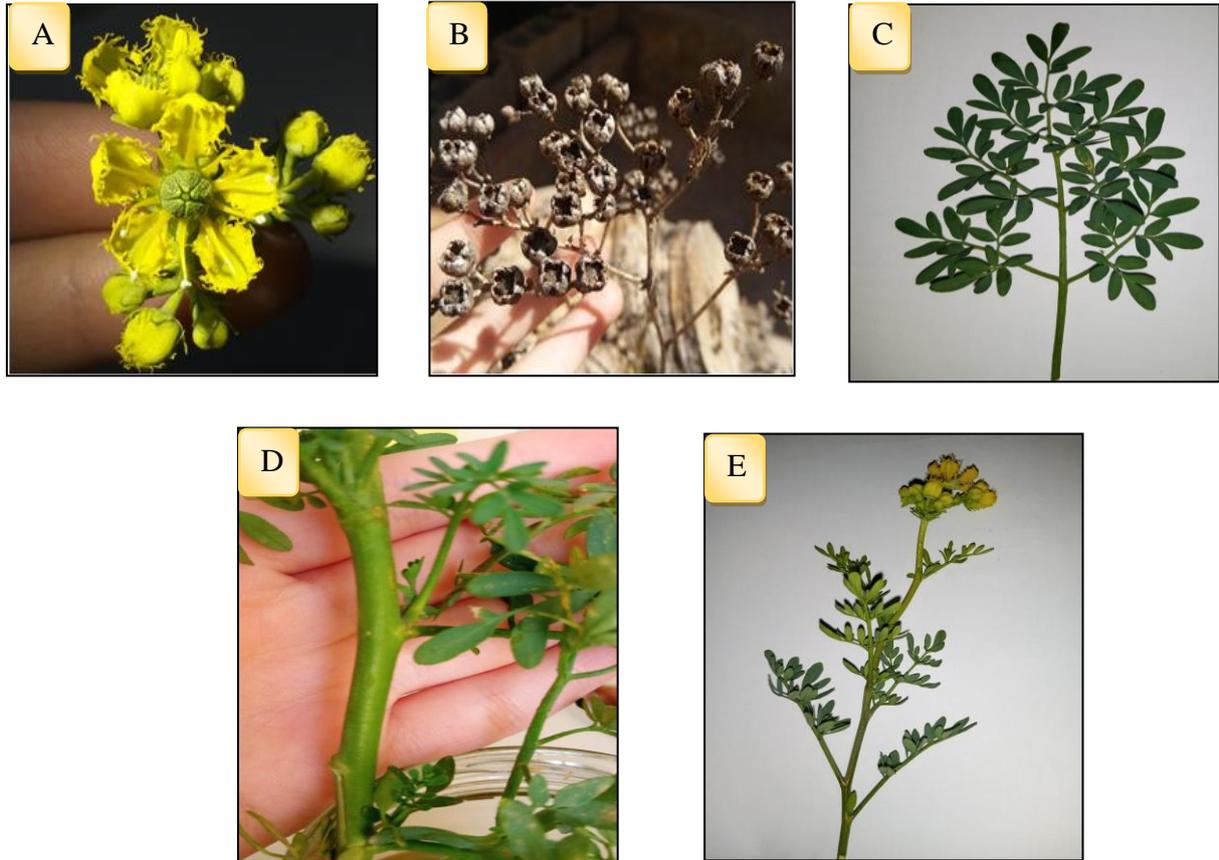
**Feuilles** : feuillage léger, glanduleux à très forte odeur fétide (BERGHEUL, 2017) De couleur verte-bleuâtre et de goût amère (TOUNSI *et al.*, 2011), de six (06) millimètres de larges, à folioles ovales-oblongues (BOCK, 2011), sont composées, chacune divisées en plusieurs segments qui sont subdivisées en plus petites folioles ovales-oblongues (.BERGHEUL S, 2017).

**Fleurs** : les fleurs de 1 à 2 cm de diamètre, en coupe, de couleur jaune foncé . (.BERGHEUL, 2017). Disposés en corymbes à l'extrémité des tiges et des rameaux ; leur calice est court, glabre, ovale et à cinq divisions ; la corole est jaune à cinq pétales concaves,

## CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

ondulées, denticulées, et ciliées à leurs bords (LAMARCK, 1804). Elles portent huit à dix (8 à 10) étamines ainsi qu'un ovaire supérieur. (GUNAYDIN *et al.*, 2005).

**Fruit** : Les fruits sont des follicules à graines noires (LIEVRE, 2004). Ils se présentent sous forme de capsule globuleuse d'environ six (6) à neuf (9) millimètres de diamètre (LAMNAUER & BATANOUNY, 2005).

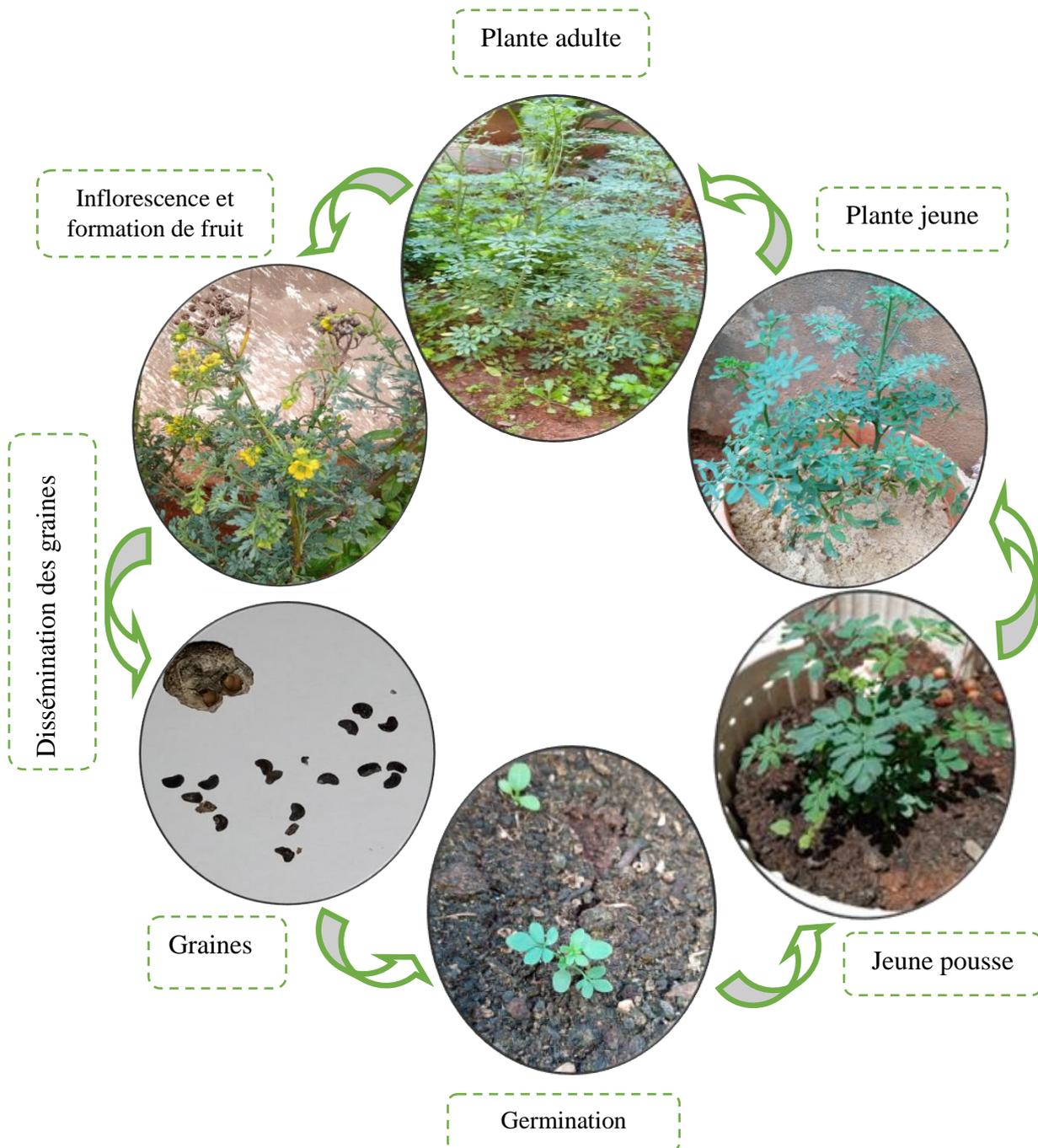


**Figure 4** : illustrations des différentes parties de la plante (A (fleur) ; B (fruit) ; C (feuilles) ; D (la tige) ; E (pétiole) (Houas, 2021)

### **Organes reproducteurs : (SELWYN & COSTAIN, 1991)**

- Reproduction : semis, graines, bouturages, marcottage ou division des racines
- Type d'inflorescence : racème de racèmes
- Répartition des sexes: hermaphrodite
- Type de pollinisation: entomogame
- Période de floraison : février à juin
- Mode de dissémination: barochore

**5.4. Cycle de développement de *Ruta chalepensis***



**Figure 5 : Cycle de développement de *Ruta chalepensis* (Houas, 2021)**

### 5.5. Écologie et situation géographique

Plante originaire de la région méditerranéenne et qui a largement réponde dans de Nombreuse région du monde (Sud-ouest de l'Asie, Sud de l'Europe, Afrique du nord), on la retrouve surtout dans les régions tempérées et tropicaux. En Algérie, *Ruta chalepensis* L, est une espèce spontanée, très abondante, elle pousse spontanément dans les rocailles, les pelouses, les rochers et les collines sèches on la rencontre fréquemment surtout dans les zones montagneuses à l'intérieur de l'Atlas saharien et les terrains calcaires des régions méditerranéennes. (BERGHEUL, 2017).

### 5.6. Exigence Pédoclimatiques

**Climat** : c'est une plante héliophile, qui vit en plein soleil. Elle préfère des situations sèches, rocheuses et abritées. Elle est résistante aux gels, en tolérant jusqu'à -15°C (POLLARD & HATCHER, 1994).

**Sol** : elle croit dans des sols sablonneux, calcaireux, chauds, drainé, pierreux et perméable. Les sols argileux compacts ne lui conviennent pas (FFORNACIARI, 1990).

### 5.7. Utilité de la plante

*Ruta chalepensis* est une plante médicinale utilisé dans de nombreux pays de monde dans la médecine traditionnelle. Plante ornementale des jardins, elle est considérée comme mellifère et sa présence éloigne les vipères et repousse les insectes (LE MOINE, 2001). Ces utilisations sont diverses :

#### a) Application en cuisine

Les feuilles fraîches ou séchées sont utilisées en petites quantités (très amères) en cuisines pour aromatiser les plats ou les fromages blancs et beurres. Chez les Anglo-saxon, *Ruta chalepensis* sert aussi à aromatiser des boissons alcoolisées. Mais utiliser modérément à cause du goût amer et des risques de toxicité (EBERHARD *et al.*, 2005).

#### b) En médecine

- **Dermatologique** : elle servirait également à soigner les maladies de peau comme le psoriasis ainsi que les blessures. La Rue contient des composés susceptibles dont le jus ou la sève des feuilles sont utilisées comme antidote contre les morsures de serpent, les piqûres d'insectes et les allergies dues aux plantes. (DUVAL, 1992).

- **Neurologique** : elle est antispasmodique. Les Arabes en mâchent ses feuilles, et les utilisent pour calmer tout trouble d'origine nerveuse. Les feuilles fraîches écrasées en application externe soulagent la sciatique. Traditionnellement, la rue était utilisée dans les cas d'épilepsie, et pour prévenir des crises (AIT, 2006).
- **Circulation sanguine** : la Rue a une capacité d'abaisser la pression artérielle, ce qui la rend utile pour le traitement des vaisseaux sanguins. La rue accroît également le flot sanguin du système gastrointestinal, protégé dans le cas de coliques ou troubles digestifs (AIT, 2006).
- **Pour la fertilité** : la plante agissant sur l'utérus, elle est bonne pour le soulagement des dysménorrhées. À plus forte dose, la rue est abortive et son utilisation a donc été envisagée comme pilule (AIT, 2006).
- **En vétérinaire** : employée dans de nombreux remèdes vétérinaires surtout pour aider à la délivrance et contre la météorisation chez les bovins, caprins et ovins. Utilisée aussi pour le traitement des fièvres persistantes des bovins, les parasites intestinaux ; de la morve des chevaux ; des parasites externes et la prévention de la rage. (AIT, 2006).

D'après (DUKE *et al.*, 2008) la rue a diverses autres utilités ; Analgésique ; Anti-inflammatoire ; Antiseptique (contre : *Bacillus*, *Candida*, *Escherichia*, *Microsporium*, *Pseudomonas*, *Staphylococcus*) ; Antispasmodique ; Bactéricide ; Candidicide ; Cardiotonique ; Insectifuge ; Molluscicide ; Stomachique ; Sudorifique ; Vermifuge ; Vulnérable ; antipyrétique, antiparasitaire et l'extrait aqueux de la rue a une activité hypotensive par un effet direct sur le système cardiovasculaire.

### c) En agriculture

La Rue est utilisée pour le contrôle des ravageurs et notamment contre les insectes par sa forte odeur et ses composés puissants, elle est toxique pour les mollusques, les poissons et les oiseaux. Elle serait aussi nématocide (DUVAL, 1992).

### d) Beauté et cosmétique

L'huile essentielle de *Ruta Chalepensis* est utilisée dans le domaine de la parfumerie (BABA AISSA, 1999).

### e) En écologie et culture des jardins

Elle permet la fixation du sol donc le protéger contre l'érosion. On trouve cette plante dans la plupart des jardins pour son parfum, sa saveur, et sa décoration (BOUMEDIENE & AGHA, 2013).

### f) Utilisation populaire en Algérie

La rue est très utilisée à des fins diverses : Fébrifuge, antivenimeux local, contre les nausées et les vomissements, dans les constipations, dans le paludisme, pour soigner les anémies (MERAD CHIALI, 1973), le rhumatisme, contre les douleurs gastriques, les vers intestinaux (BABA AISSA, 1999), dans les accouchements difficiles, les maux des yeux et des oreilles, dans l'asthme, les névroses (MERAD CHIALI, 1973).

Tableau 3 : Quelques usages traditionnels du *Ruta chalepensis* (BENKIKI, 2005)

Partie utilisée	Voie	Usages
Plante entière	Externe Gouttes	Rhumatisme, Otite
	Orale	Coliques intestinales Aménorrhée
	Externe	La rougeole, fièvre, maux de tête, cœur
	Orale	Coliques, contre les vers intestinaux et les morsures de serpent
Feuilles	Orale	Abortif, Tonique, (estomac)
Graines	Orale	Cure – dents Contre-poison
Plante entière  Fleurie	Externe	Vitiligo
	Gouttes	Bourdonnement d'oreilles, épilepsie
	Orale, Injection	Abortive, toxique
	Orale	Affection du foie, de l'appareil respiratoire, goutte, œdèmes, l'oligurie, paralysies, règles douloureuses
	Tampons	L'építaxie
	Cataplasme	Migraine

### **5.8. Toxicité de la plante**

*Ruta chalepensis* est une plante très puissante. Elle ne doit jamais être consommée par des femmes enceintes. De fortes doses (plus grandes de 2 g de la poussière sèche par jour) sont toxiques et causent la mort. L'huile essentielle est extrêmement irritante pour la peau et les muqueuses, La manutention de la plante peut causer des réactions allergiques (photodermatites) (**BRUNETON, 2005**).

# Chapitre II

## Étude de Milieu Physique

### **Introduction**

Le présent chapitre a été consacré pour l'étude de milieu physique concerné par notre étude, y compris ses caractéristiques géomorphologique, hydrologique et pédologique, plus une étude bioclimatique pour décrire le climat qui influence la région de Tlemcen en général et notre station d'étude Ghazaouet en particulier.

### **1. Milieu physique**

#### **1.1. Présentation générale de la région d'étude**

La région de Tlemcen est située à la partie occidentale de Nord-Ouest Algérien, C'est une région frontière avec le Maroc. Elle occupe une superficie de 9017,69 Km<sup>2</sup> est limitée géographiquement par : (ALLAM, 2014) .

- ✓ La mer Méditerranée au Nord
- ✓ Wilaya de Naama au Sud
- ✓ Le Maroc à l'Ouest
- ✓ Wilaya d'Ain Temouchent au Nord- Est
- ✓ Wilaya de Sidi Bel Abbès au Sud-Est

#### **1.2. Données géographiques et Géomorphologique**

Géographiquement, la région de Tlemcen est subdivisée en 4 secteurs qui sont marqués par une hétérogénéité géomorphologique :

- **Le littoral**

Fait partie des Monts des Traras qui renferment toute la partie littorale de la région de Tlemcen de Marsat Ben Mhidi jusqu'à l'embouchure de la Tafna (Rachgoun) à l'Est. (ZAOUI, 2014). Il est formé de côtes sableuses et rocheuses et du massif montagneux des Traras où on rencontre surtout des collines marneuses sensible à l'érosion (BABALI, 2010). Dans le cadre de notre étude nous avons pris en considération la station de Ghazaouet.

- **Les plaines telliennes**

Entre le littoral et les monts de Tlemcen, s'étendent de l'est à l'ouest de la wilaya, elles comprennent le grand cours de la Tafna (MEKKIOUI, 1989).

- **Les Monts de Tlemcen**

Avec une superficie de 178000 ha, sont situés, entre les latitudes nord 34° et 35° et les longitudes ouest 0°30' et 2°. Coupée par une chaîne qui apparaît à partir de 600 m et qui culmine à certains points à plus de 1800 m. D'une disposition générale Sud- Ouest et Nord-Est. (ZAOUI, 2014). Les Monts de Tlemcen sont formés de reliefs accidentés et ils sont garnis par un tapis végétal plus au moins dense qui les protège ; Les Monts de Tlemcen ont des pentes de plus de 20%. (BABALI, 2010).

- **Bassin de Tlemcen**

De l'Ouest à l'Est une succession de plaines et de plateaux drainés par des cours d'eaux importants prenant naissance pour la plupart dans les Monts de Tlemcen. À l'Ouest, la plaine de Maghnia est bordée au Nord par Oued Mouilah. À l'Est de cette plaine forme une série de plateaux bordée au Nord-Ouest par la vallée de Tafna et au Nord par la vallée d'Isser (SIBA, 2016).

### 1.3. Choix de la station d'étude

La Rue est une plante spontanée qu'on la retrouve un peu partout dans la région de Tlemcen. Le choix de la station est en grande partie dépend de la présence de l'espèce *Ruta chalepensis* qui fait l'objet de notre étude.

Nous avons choisi une station dans les monts de Tlemcen, station de Ghazaouet dans les monts des Traras.

### 1.4. Situation géographique de la station d'étude

La station de Ghazaouet fait partie des monts de Traras qui occupe la partie nord de la Wilaya de Tlemcen. S'étend sur une superficie de 229 km<sup>2</sup> et limitée à l'est par le bassin Sebaa Chioukh « Remchi », la moyenne Tafna, Maghnia et Oujda au sud, et au nord-ouest par Beb El Assa , au nord par la mer Méditerranée, et au Sud-ouest par la commune de Nedroma. Ghazaouet est à 80 km de la capitale Wilaya, (ALLAM, 2014).

## CHAPITRE II : ÉTUDE DE MILIEU PHYSIQUE

Tableau 4 : Données géographiques de la station de Ghazaouet (Source O.N.M)

Stations	Latitude N	Longitude W	Altitude(m)	Wilaya
Ghazaouet	35°06'	01°52'	04	Tlemcen

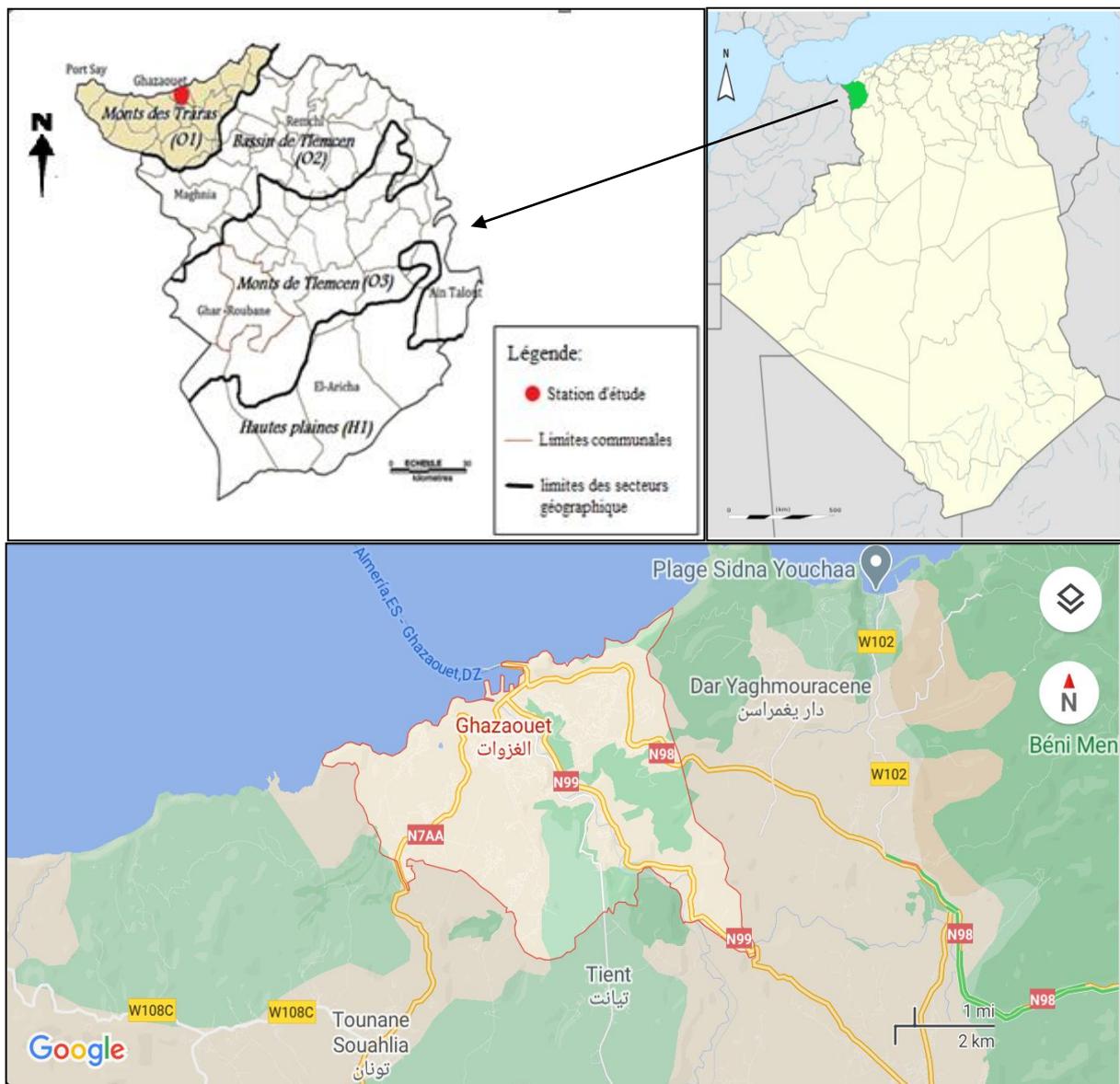
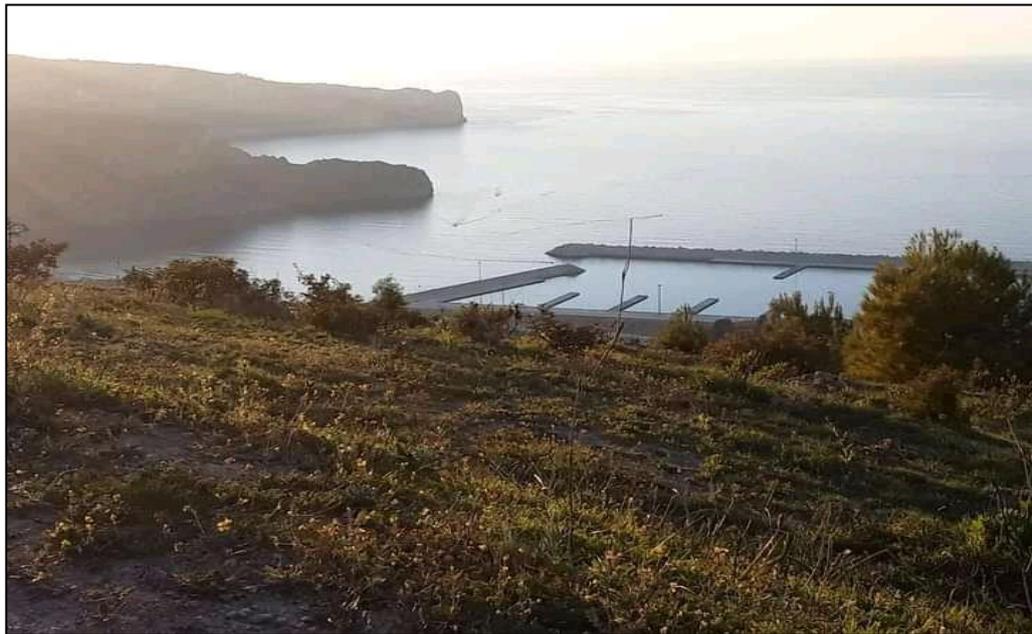


Figure 6 : Situation géographique de la station de Ghazaouet

[ <https://www.google.com/maps/place/Ghazaouet.fr> ]



**Figure 7 : photos de la station de Ghazaouet (Houas, 2021)**

### 1.5. Description de la station

Pour réaliser notre étude nous avons effectué des sorties sur terrain dans la station d'étude Ghazaouet dans la période de mars et mai 2021.

Cette station est localisée dans la partie Nord des Monts des Traras avec une exposition Nord-ouest et une altitude de 4 m.

#### • Géomorphologie

La zone de Ghazaouet fait partie des monts de Traras ; le massif des Traras est une chaîne côtière, où le relief est plus ou moins accidenté, il fait partie de la chaîne tellienne où il présente qu'un prolongement de cette chaîne. On peut distinguer deux formations lithologiques. (**BELHARRANE, 2014**).

- Au niveau des reliefs, des grès bruns inter calés de calcaire de jurassique, constituent les crêtes
- Au niveau des collines des formations jeunes formées des marnes et d'argile (terrain datant du miocène) très sensible à l'érosion.
- Les monts de Traras sont caractérisés par un milieu dégradé comme certaine région du tell. Ils sont exposés à un grand danger qui est l'érosion.

D'après **GUARDIA (1975)** les monts de Traras forment un puissant massif primaire recouvert par un des terrains d'âge jurassique en raison de la présence d'épanchements volcaniques. La zone de Ghazaouet s'inscrit dans le massif jurassique des monts des Traras, où on rencontre des collines marneuses très sensibles à l'érosion (**BABALI, 2010**).

#### • Pédologie

**DU CHAUFOR (1977)** précise que la région méditerranéenne est caractérisée par des sols fersialitiques. Les sédiments ont une répartition assez homogène. On distingue :

- Sables et sablons calcaires et siliceux qui occupent les profondeurs entre 0m et 30m et semblent plus développés vers l'Ouest que vers l'Est.
- Vases calcaréo-argileuses occupent les fonds entre 30m et 90m ou elles dépassent largement le plateau continental.
- Vases calcaréo-siliceuse occupent les profondeurs du plateau continental à partir de 50m de fond. L'interdépendance du climat et de la géologie donne des sols diversifiés :

- **Sols insaturés** : des sols qui sont développés avec les schistes et quartzites primaires,
- **Sols décalcifiés** : ce sont des sols à pente faible argileuse, constitués par de bonnes terres céréalières :
- **Sols calcaires humifères** : sont riches en matières organique. Cela s'explique par le fait que ces sols sont développés au dépend d'anciens sols marécageux. Ils se trouvent en grande partie à l'ouest de Nedroma et sur la bande littorale de Ghazaouet (**DURAND, 1954**).

### • Hydrologie

Ghazaouet héberge des cours d'eau qui sont principalement : (**M.A.T.E, 2007**).

- **Oued Ghazouana** : (anciennement appelé Oued El Mersa) ; passant au centre de la ville, il est considéré comme le plus grand Oued de la région.
- **Oued Arkoub** : débouchant dans la petite plage du même nom.
- **Oued Abdellah** : qui se situe vers l'Ouest ; il est presque parallèle à Oued Ghazouana, et qui longe les quartiers Ouest de la ville. Il débouche dans la petite plage dite du «premier ravin».
- **Oued El Ayadna** : en provenance du massif montagneux des Traras ; il est plus petit que les autres Oueds.
- **Oued Kiss** : qui est frontalier avec le Maroc et se jette à Marsat Ben M'hidi (**A.N.A.T, 2000**). L'évolution climatique récente, marquée par une phase de sécheresse, a renforcé le caractère temporaire de l'essentiel du réseau hydrographique, qui n'est actif que de façon intermittente (**M.A.T.E, 2007**).



**Figure 8 : photos de *Ruta chalepensis* prise de la station de Ghazaouet (Houas, 2021)**

### 2. Étude Bioclimatique

Le climat est un facteur très important en raison de son influence sur les formations végétales et sur le maintien des écosystèmes. Il est basé sur deux paramètres (précipitation et température).

Le climat est l'ensemble des phénomènes météorologiques (température, précipitations, pression atmosphérique, vents...) qui caractérisent l'état moyen de l'atmosphère et son évolution en un lieu donné (**THINTHOIN, 1948**).

D'après **SELTZER (1946)** et **THINTHOIN (1948)** le climat de l'Algérie relève du régime méditerranéen avec deux saisons bien tranchées, une très sèche, l'autre relativement humide. Ce climat tend vers une aridité de plus en plus accentuée, elle est concrétisée non seulement par le régime pluviométrique mais aussi par les fortes températures estivales entraînant une intense évaporation.

La zone de Tlemcen est l'influencé de climat méditerranéen défini selon (**BENABADJI & BOUAZZA, 2000**) comme un climat de transition entre la zone tempérée et la zone tropicale avec un été très chaud et très sec, tempéré seulement en bordure de la mer, l'hiver est très frais et plus humide. Ce climat est qualifié de xérothermique.

Appartenant à la région de Tlemcen Le climat de la station d'étude (Ghazaouet) est typiquement méditerranéen ; il se trouve essentiellement à l'étage bioclimatique semi-aride caractérisé par un hiver tempéré et un été plus ou moins sec (**BENMANSOUR, 2017**).

La période pluvieuse est courte et froide et s'étale d'octobre à mars. Elle est caractérisée par une irrégularité pluviométrique. La période sèche est longue, caractérisée par un déficit des précipitations et les fortes chaleurs. Elle peut aller jusqu'à 7 à 8 mois. (**BENMANSOUR, 2017**).

À travers ce travail, nous avons identifié et contrôlé les données climatiques pouvant influencer la flore de notre zone d'étude.

### **2.1. Choix des données et de la station météorologique**

Le choix de la station météorologique a été réalisé par rapport à la proximité de notre station d'étude et dans le souci de bien cerner les influences climatiques régionales sur les conditions locales selon la ressemblance du relief et pour couvrir toute l'aire d'étude **(BOUHADJERA, 2017)**.

L'étude bioclimatique est basée sur l'exploitation des données climatiques enregistrées pour la station de Ghazaouet et de mettre en évidence une comparaison étroite entre l'ancienne période (1913-1938) obtenu du recueil météorologique **(SELTZER, 1946)** et celles de la période (1997-2020) actuelle fourni par la station météorologique de Ghazaouet prise de site en ligne **(INFO CLIMAT)**.

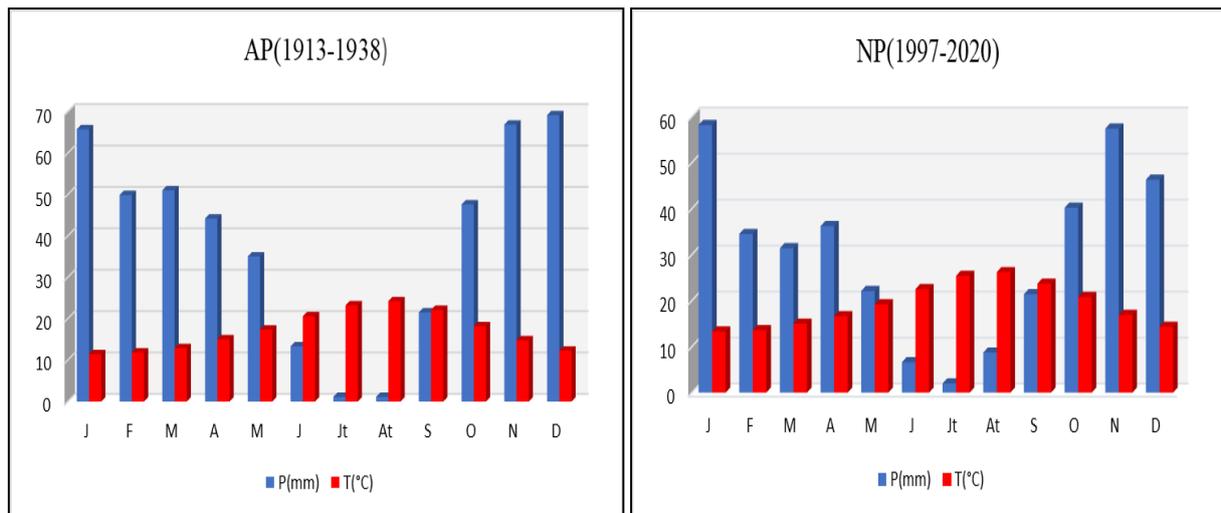
## CHAPITRE II : ÉTUDE DE MILIEU PHYSIQUE

Tableau 5 : Moyennes mensuelles et annuelles des précipitations et des températures pour l'ancienne période (1913-1938) (SELTZER,1946).

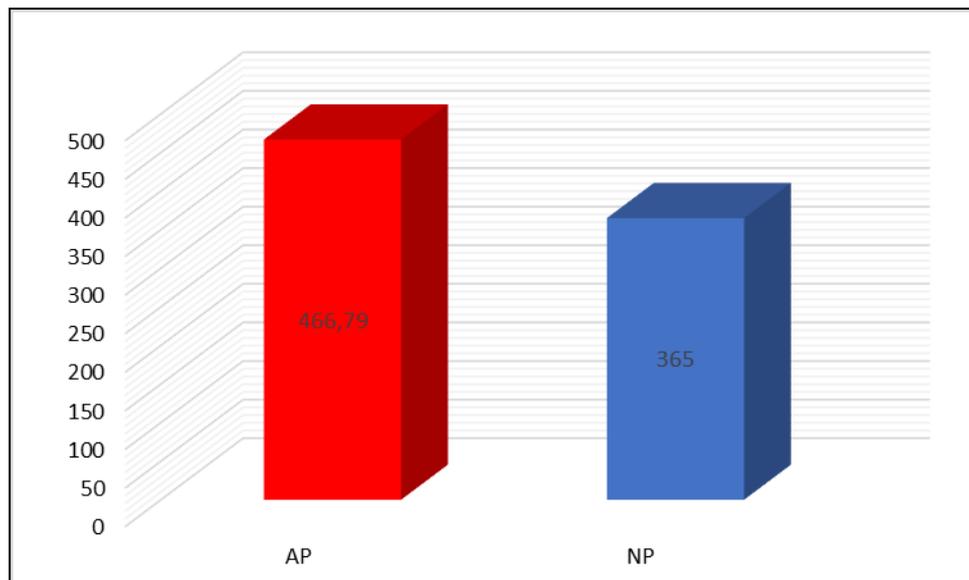
Station	Moyennes mensuelles des précipitations et des températures													Régimes saisonniers				M(° C)	m(° C)
		J	F	M	A	M	J	Jt	At	S	O	N	D	H	P	E	A		
<b>Ghazaouet (AP)</b>	P(mm)	65.77	49.89	51.03	44.22	35.05	13.34	1.13	1.13	21.54	47.62	66.90	69.17	184.83	130.30	15.60	136.06	29	7
	T(°C)	11.45	11.85	12.90	15.05	17.4	20.6	23.25	24.25	22.15	18.2	14.8	12.3						

Tableau 6: Moyennes mensuelles et annuelles des précipitations et des températures pour la nouvelle période (1997-2020) (INFO CLIMAT)

Station	Moyennes mensuelles des précipitations et des températures													Régimes saisonniers				M(° C)	m(° C)
		J	F	M	A	M	J	Jt	At	S	O	N	D	H	P	E	A		
<b>Ghazaouet (NP)</b>	P(mm)	58.2	34.5	31.4	36.2	22.1	6.6	2.0	8.7	21.4	40.2	57.4	46.3	139	89.7	17.3	119	25.6	8
	T(°C)	13.3	13.6	15.0	16.6	19.2	22.5	25.4	26.2	23.7	20.8	16.9	14.3						



**Figure 9 : Moyennes mensuelles des précipitations et des températures pour l'ancienne et la nouvelle période de la station de Ghazaouet**



**Figure 10 : Précipitation moyenne annuelle durant les deux périodes**

## 2.2. Facteurs climatiques

Pour mieux comprendre le climat de la zone d'étude, deux paramètres principaux sont pris en compte : la pluviométrie (P) et la température (T).

Ces paramètres varient en fonction de l'altitude, de l'orientation des chaînes de montagnes et de l'exposition. (KADIK, 1983).

### A) PRECIPITATIONS

Les précipitations sont le principal facteur qui détermine le type de climat. En effet, il conditionne le maintien et la répartition du couvert végétal. Les pluviométrie affecte directement le sol et la végétation. Elle varie avec l'altitude, la longitude et la latitude (DJEBAÏLI, 1978).

L'examen du régime pluviométrique annuel des stations d'étude nous a conduit à une comparaison chronologique entre l'ancienne et la nouvelle période.

L'analyse des tableaux 05 et 06 met en évidence l'irrégularité de la répartition des précipitations au niveau de la station d'étude.

- Pour l'ancienne période, la relative abondance des précipitations, la quantité des pluies reçues oscille autour 466.79 mm.
- Pour la nouvelle période, nous remarquons une diminution moyenne des précipitations 365 mm.

#### 1- Moyennes Mensuels

Selon (BELGAT, 2001), c'est l'intensité des pluies et leurs fréquences.

- Pour l'Ancienne période : Les précipitations mensuelles passent de 69,17 mm pour le mois de Décembre à 1,13 mm pour le mois de Juillet et Août.
- Pour la Nouvelle période : Les précipitations mensuelles passent de 58.2 mm pour le mois de Janvier à 2 mm pour le mois de juillet.

On remarque que, pour l'ancienne période le mois le plus arrosé est Décembre et le mois de Août reste le plus sec tandis que pour la nouvelle période le mois le plus arrosé est janvier, et juillet est le mois le plus sec.

#### 2- Régime Saisonnier

MUSSET in CHAABANE (1993), a défini la notion du régime saisonnier. Elle consiste à calculer la somme des précipitations par saison et à effectuer le classement des saisons par ordre de pluviométrie décroissante. En désignant chaque saison par son initial : P H E A (P : Printemps ; H : Hiver ; E : Été ; A : Automne).

Ps : Précipitations saisonnières.

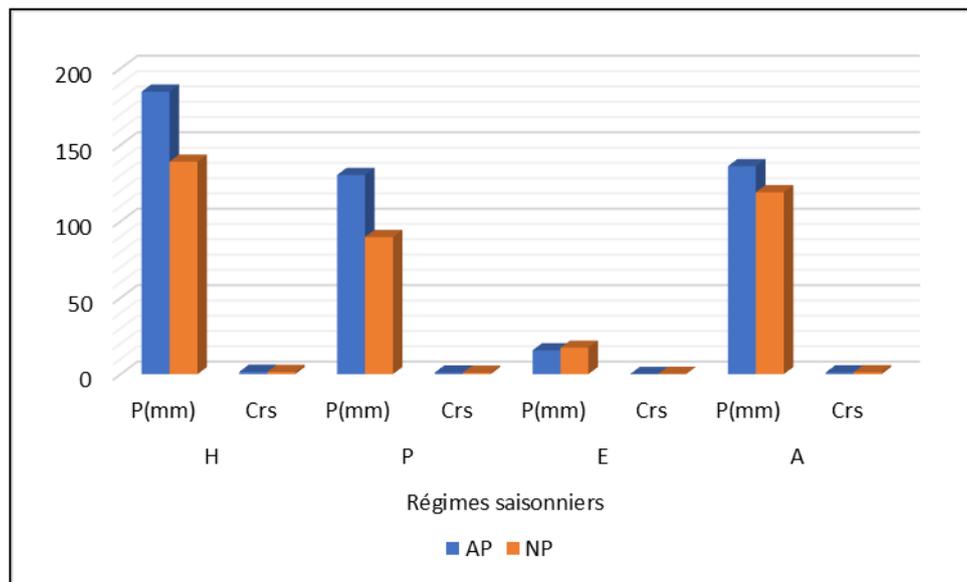
Pa : Précipitations annuelles.

Crs : Coefficient relatif saisonnier de MUSSET.

$$\text{Crs} = \text{Ps} \times 4/\text{Pa}$$

**Tableau 7 : Variations saisonnières des précipitations de la station de Ghazaouet pour les deux période (AP : ancienne période ; NP : nouvelle période).**

Station	Période	Régimes saisonniers								Type
		H		P		E		A		
		P(mm)	Crs	P(mm)	Crs	P(mm)	Crs	P(mm)	Crs	
Ghazaouet	AP	184.83	1.58	130.30	1.11	15.60	0.13	136.06	1.16	HAPE
	NP	139	1.52	89.7	0.98	17.3	0.18	119	1.30	HAPE



**Figure 11 : Régimes saisonnier des précipitations pour la station de Ghazaouet (AP : ancienne période ; NP : nouvelle période)**

Après le calcul de coefficient relatif saisonnier de MUSSET on remarque que le régime de pluviosité est de de type HAPE, dont il est resté le même durant les deux périodes pour notre station d'étude, avec une intensité élevée de pluie en hiver et en automne.

### B) TEMPERATURES

La température est un facteur écologique très important pour son influence sur l'installation des formations végétales, et son action écologique sur les êtres vivants.

- Les moyennes mensuelles des températures confirment que le mois le plus froid est janvier pour les deux périodes. Elle est de 13.3°C pour la nouvelle période et 11.45°C pour l'ancienne période.
- Les températures moyennes les plus élevés sont entre 26.2°C pour la nouvelle période, et 24.25°C pour l'ancienne.

La comparaison entre l'ancienne et la nouvelle période nous montre une élévation de la température à Ghazaouet avec une différence de presque (1.95°C). Dont Août est le mois le plus chaud pour les deux périodes.

Les valeurs prises en considération sont celles ayant une signification biologique (EMBERGER, 1955), et sont :

- La moyenne des « minima » du mois le plus froid « m »
- La moyenne des « maxima » du mois le plus chaud « M », Ils ont été considérés comme les paramètres les plus importants pour la vie végétale.

#### 1- Températures Moyennes des « Maxima » du Mois le plus Chaud « M »

À partir des observations des 2 périodes on a remarqué que les températures les plus élevées sont enregistrées au mois d'Août et Juillet. Comme l'indique les deux tableaux 5 et 6, la valeur de « M » varie de 29°C pour l'ancienne période à 25.6°C pour la nouvelle période.

#### 2- Températures moyennes des « minima » du mois le plus froid « m »

EMBERGER utilise la moyenne des minima pour exprimer le degré et la durée de la période critique des gelées dans la classification des climats. Pour notre station et pour les deux périodes, Janvier est le mois le plus froid. La valeur de « m » varie de 7°C pour l'ancienne période à 8°C pour la nouvelle période.

### C) AUTRES FACTEURS CLIMATIQUES

#### 1- Le vent

**TINTHOIN (1948)** a noté que les vents dominants viennent de la méditerranée et les vents qui soufflent de l'Ouest (Maroc) et du Nord-ouest favorisent en hiver et en altitude les chutes de neige.

**BOUDY (1951)** ajoute que le vent agit indirectement en modifiant la température et le degré d'humidité.

La direction et la vitesse du vent sont variables durant toute l'année caractérisant ainsi le climat de la région de Tlemcen.

La sensation de la chaleur que nous éprouvons dépend dans une large mesure de la forme du vent (**SELTZER, 1946**). En fonction de la direction, nous distinguons divers types de vents : les vents les plus fréquents arrivent de l'Ouest. Ils sont généralement moins violents, mais ceux de Sud-Ouest sont surtout présents en automne et même en hiver. Ces vents sont généralement chargés d'humidité (**BENABADJI, 1991**).

Les vents du Sud « Sirocco » interviennent en particulier en été avec une durée variable (**SRPV, 2006**).

**ALCARAZ (1982)** note que c'est la prise marine et le Sirocco qui jouent un rôle prépondérant sur la répartition de la végétation.

#### 2- La neige

Au-dessus de 600-700m, la neige apparaît presque régulièrement chaque hiver où elle fond très rapidement. Ce n'est que sur les sommets au-delà de 1000 m que l'enneigement peut durer (**HADJADJ AOUEL, 1995**).

**DJEBAILI (1984)** ; estime que dans les hautes plaines, la neige ne dépasse guère 10 cm.

### 2.3. Synthèse bioclimatique

La synthèse climatique est le résultat des différentes combinaisons des données climatiques à partir des travaux de nombreux auteurs tels que : **(BAGNOULS, GAUSSEN, 1953)**, **(EMBERGER, 1930-1955)** et **(DE MARTONNE, 1926)**, qui ont proposé des études synthétiques, numériques et graphiques dans le but est de classer le climat et montrer l'importance de son influence sur la répartition des espèces végétales.

#### 1- Classification des ambiances bioclimatiques en fonction de "T" et "m"

La température moyenne annuelle "T" avec la température moyenne des minima le plus froid "m" est utilisée par **(RIVAS MARTINEZ, 1981)** comme critère de définition des étages de végétation. Selon l'échelle suivant :

- Thermo-méditerranéen :  $T > 16^{\circ}\text{C}$  :  $m > +3^{\circ}\text{C}$
- Mésoméditerranéen :  $12^{\circ}\text{C} < T < 16^{\circ}\text{C}$  :  $0^{\circ}\text{C} < m < +3^{\circ}\text{C}$
- Supraméditerranéen :  $8^{\circ}\text{C} < T < 12^{\circ}\text{C}$  :  $-32^{\circ}\text{C} < m < 0^{\circ}\text{C}$

**Tableau 8 : Étages de végétation et type du climat. (AP: Ancienne période ; NP: Nouvelles périodes)**

Station de Ghazaouet	Période	T (°C)	m (°C)	Étages de végétation
	AP	17.01	7	Thermo-méditerranéen
	NP	18.95	8.0	Thermo-méditerranéen

À partir de l'échelle précédent et le (tableau 08), ont déduit que l'étage de végétation et le climat correspondant à la station de Ghazaouet est le Thermo-méditerranéen durant les deux périodes.

#### 2- Indice D'aridité De DE MARTONNE

Cet indice permet d'étudier les rapports du climat avec la végétation et de positionner les stations météorologiques dans un climat précis. **(ALLAM, 2014)**

Pour évaluer l'intensité de la sécheresse, **(DE MARTONNE, 1926)** a défini un indice d'aridité exprimé par la relation suivante :

$$I = P / (T + 10)$$

Avec :

P : pluviométrie moyenne annuelle en mm.

T : température moyenne annuelle en C°.

DE Martonne propose la classification suivante :

- $I < 5$  climat hyper-aride.
- $5 < I < 10$  climat désertique.
- $10 < I < 20$  climat semi-aride.
- $I > 20$  climat humide.

**Tableau 9 : Indice de DE MARTONNE dans la station d'étude pour les deux périodes (ancienne et nouvelle)**

Station	Périodes	P. Moy.annuelle (mm)	T+10 (°C)	Indice de De Martonne	Type de climat
Ghazaouet	AP	466.79	27.01	17.28	Semi-aride
	NP	365	28.95	12.60	Semi-aride

D'après l'observation de (tableau 09), pour notre station d'étude (Ghazaouet) l'indice de DE MARTONNE ne dépasse pas 17.28 pour l'ancienne période (1913-1938), et 12.60 pour la nouvelle période (1997-2020). Nous notons que les deux périodes ont un même régime de climat (semi-aride) ce qui confirme l'existence des conditions favorables pour l'installation des formations végétales.

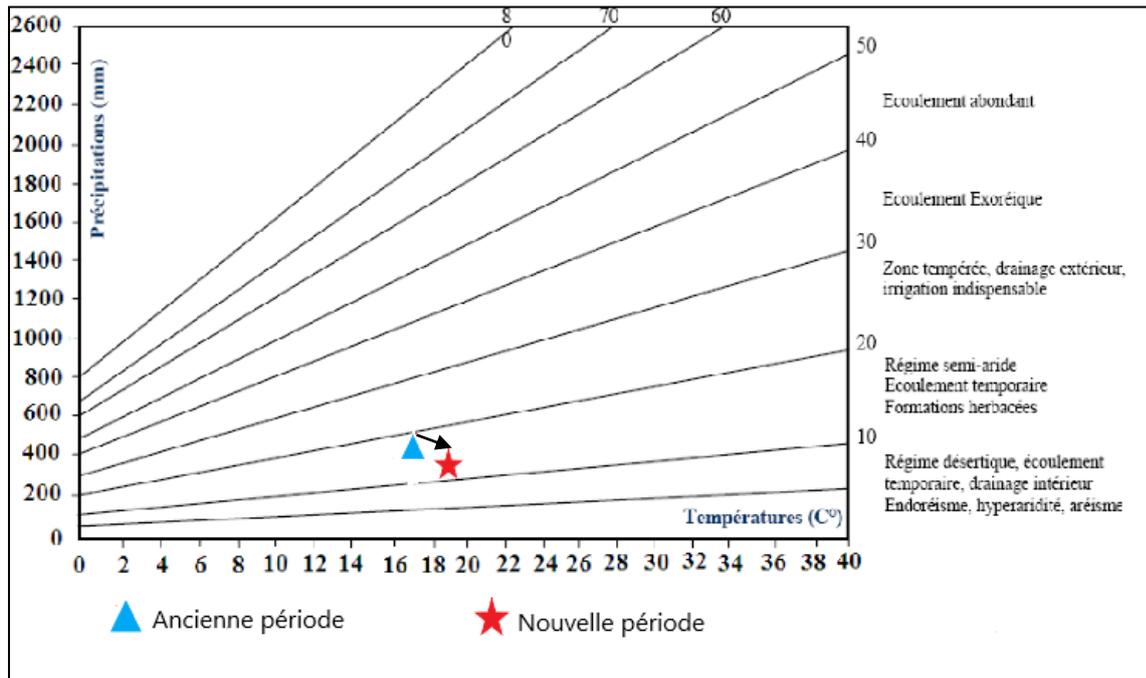


Figure 12 : Indice d'aridité de DE MARTONNE

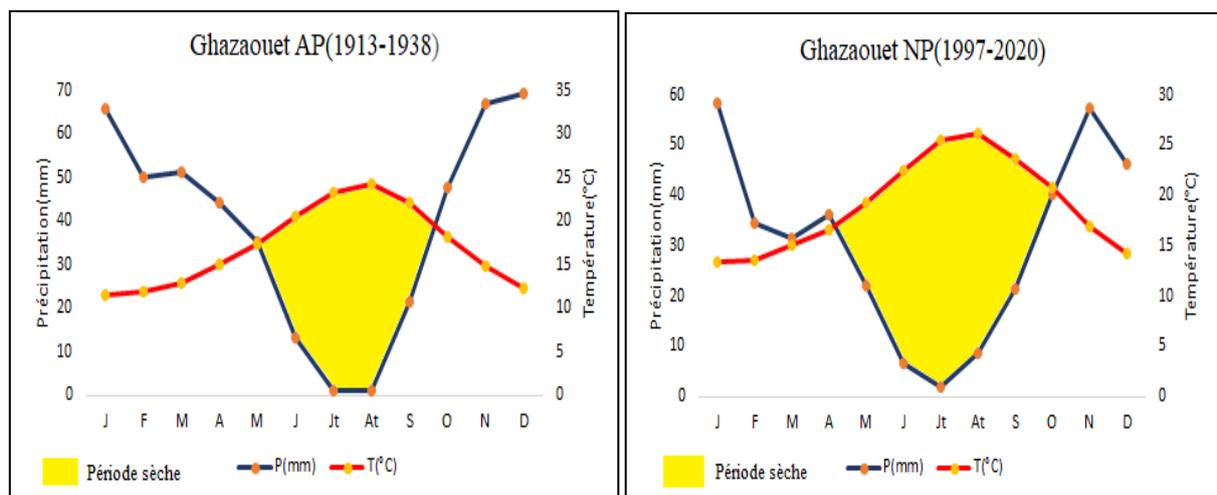
### 3- Diagrammes Ombrothermiques De BAGNOULS Et GAUSSEN

**BAGNOULS & GAUSSEN (1953)** ont établi un diagramme qui permet de dégager la durée de la période sèche en s'appuyant sur la comparaison des moyennes mensuelles des températures en (°C) avec celles des précipitations en (mm) ; en admettant que le mois est sec lorsque « **P est inférieur ou égal à 2T** ».

P : précipitation moyenne du mois en mm.

T : température moyenne du mois même en °C.

Pour la visualisation de ces diagrammes ; la méthode proposée par **BAGNOULS & GAUSSEN (1953)**, consiste à porter sur le même graphe la température à droite et la précipitation à gauche de sorte que l'échelle des précipitations soit le double des températures (**P=2T**), en considérant la période de sécheresse lorsque la courbe des précipitations passe en dessous de la courbe de température et humide dans le cas contraire.



**Figure 13: Diagrammes Ombrothermiques de BAGNOULS ET GAUSSEN pour la station de Ghazaouet pour (AP : Ancienne période ; NP : Nouvelle période).**

L'analyse des diagrammes ombrothermique (figure 13) montre que pour notre station d'étude la période de sécheresse s'étend à partir du mois de Mai jusqu'au mois de septembre pour l'ancienne période (1913-1938) pour une durée de 5 mois.

Alors que pour la nouvelle période (1997-2010) la durée de sécheresse s'étend à partir de mois d'Avril jusqu'au mois d'Octobre et dure environ 7mois.\_

On remarque qu'il y a une augmentation de la durée de sécheresse au niveau de la nouvelle période.

### 4- Endice Xerothermique D'EMBERGER

**EMBERGER** en (1942) a proposé un indice Pour caractériser l'importance de la période de sécheresse estivale, défini comme ce çi :

$$I_s = PE / M$$

**Is** : indice de sécheresse estivale.

**PE** : Total des moyennes des précipitations estivales (en mm).

**M(°C)** : La moyenne des températures maximales du mois le plus chaud

Selon **EMBERGER**, « **Is** » ne doit pas dépasser la valeur de **7** pour un climat méditerranéen, alors que **DAGET (1977)** fixe le seuil à **5** pour mieux caractériser le climat méditerranéen du climat océanique (**HASSANI, 2013**).

**Tableau 10: Indice de sécheresse (AP : ancienne période ;NP :nouvelle période)**

Station	Périodes	PE (mm)	M(°C)	S
Ghazaouet	AP	15.6	29	0.53
	NP	17.3	25.6	0.67

D'après le (tableau 10) on constate que les valeurs de l'indice « **Is** » durant les deux périodes sont faibles dans la station de Ghazaouet, ce qui confirment la rareté des pluies, les fortes chaleurs ainsi que l'étendue de la saison sèche. Ceci favorise le développement des espèces végétale tell que *Ruta chalepensis*.

### 5- Le Quotient Pluviothermique D'EMBERGER

**EMBERGER (1930,1955)** a établi un quotient pluviothermique le  $Q_2$ , qui est spécifique au climat méditerranéen, ce dernier est le plus utilisé en Afrique du Nord, il permet de localiser l'ambiance bioclimatique des stations étudiées. Plus les valeurs du  $Q_2$  sont basses plus le climat est sec (**HASSANI, 2013**). ( $Q_2$ ) d'Emberger (1955) a été défini par la formule suivante :

$$Q_2 = \frac{(2000P)}{M^2 - m^2} = \frac{1000P}{\frac{M+m}{2} \times (M-m)}$$

**P** : pluviosité moyenne annuelle.

**m** : moyenne des minima du mois le plus froid ( $T+273^\circ\text{K}$ ).

**M** : moyenne des maxima du mois le plus chaud ( $T+273^\circ\text{K}$ ).

Ce quotient pluviothermiques  $Q_2$  permet de localiser les stations d'étude parmi les étages de la végétation tracé sur un climagramme pluviométrique et permet aussi d'apprécier l'aridité des régimes méditerranéens. (**ALLAM, 2014**).

**Tableau 11 : Les quotients pluviothermique d'Emberger ( $Q_2$ ) pour les deux périodes**

Station		P(mm)	M(K°)	m (K°)	$Q_2$	$Q_3$	Étage bioclimatique
Ghazaouet	AP	466.79	302	280	72.91	72.77	Semi-aride supérieure à hiver chaud
	NP	365	298.6	281	71.56	71.13	Semi-aride supérieure à hiver chaud

En Algérie, **STEWART (1969)** et **SAUVAGE (1960)** ont développé une reformulation du quotient pluviothermique de la manière suivante :

$$Q_3 = 3.43(p/M-m)$$

**M** et **m** sont exprimés en degrés Celsius.

## CHAPITRE II : ÉTUDE DE MILIEU PHYSIQUE

STEWART (1969) a montré aussi que les valeurs du  $Q_3$  et celles obtenues par la formule du  $Q_2$  sont très peu différentes.

Sur le Climagramme D'EMBERGER (1933), la stations s'agence en ordonnées selon le gradient d'aridité du climat ( $Q_2$ ) d'une part et en abscisse en fonction de la rigueur du froid ( $m$ ) d'autre part.

Les valeurs du  $Q_2$  ont été calculées pour la station de Ghazaouet et reportées dans le (tableau 11).

D'après la (figure 14) la station de Ghazaouet, a subi un léger décalage dans l'étage bioclimatique Semi-aride supérieur à hiver chaud.

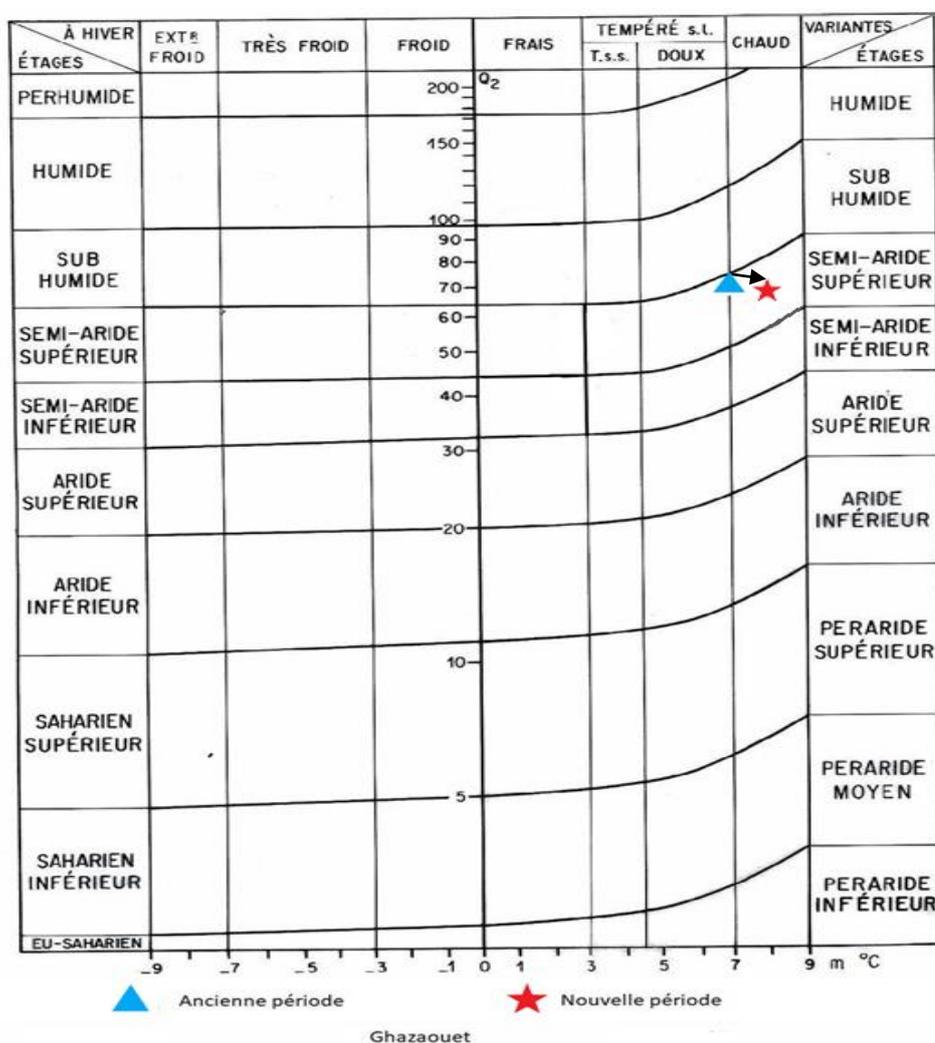


Figure 14 : Climagramme pluviothermique d'EMBERGER ( $Q_2$ )

### 6- Indice De Continentalite

D'après **DEBRACH** in (**ALCARAZ, 1982**) quatre types de climats peuvent être calculés à partir de M et m. Il est défini par rapport à l'amplitude.

- Climat insulaire :  $M-m < 15^{\circ}\text{C}$
- Climat Littoral :  $15^{\circ}\text{C} < M-m < 25^{\circ}\text{C}$
- Climat semi – continental :  $25^{\circ}\text{C} < M-m < 35^{\circ}\text{C}$
- Climat continental :  $M-m > 35^{\circ}\text{C}$

**Tableau 12 : Indice de continentalité (Ancienne et Nouvelle période)**

Station		M(°C)	m(°C)	Amplitude thermique	Type de climat
Ghazaouet	AP	29	7	22	Littoral
	NP	25.6	8	17.6	Littoral

Cet indice (Tableau 12) nous a permis de dégager les stations à climat Littoral, semi-Littoral, continental et semi continental.

La station de Ghazaouet possède un climat Littoral pour les deux périodes ancienne et nouvelle.

### Conclusion

À partir de cette étude bioclimatique ont déduit que le climat de la région de Tlemcen est de type méditerranéen, y compris notre région d'étude : pluvieux en hiver et sec en été avec une durée de la saison sèche de six à sept mois par an.

La variabilité de chaque paramètre climatique au sein de notre station, nous permettre de savoir que la sécheresse estivale prolongée et l'irrégularité des précipitations sont des facteurs écologiques qui limitent et menacent perpétuellement la région étudiée. L'Ouest algérien a connu ces dernières décennies une baisse de la pluviométrie. Ce déficit pluviométrique a engendré une sécheresse prolongée et grave.

Le calcul des différents indices climatiques ont permis de dégager les paramètres qui caractérisent la région d'étude.

Ces données montrent que la région de Tlemcen est caractérisée par un étage bioclimatique qui est le semi-aride à hiver chaud et tempéré domine la région de Tlemcen actuellement et en principe la station de Ghazaouet. Dans ce cas-là le climat actuel de notre zone d'étude favorise l'extension de notre espèce (*Ruta chalepensis*) qui supporte mieux la sécheresse.

# Chapitre III

## Étude de la diversité biologique et phytogéographique

### Introduction

La région de Tlemcen est caractérisée par une végétation qui présente un bon exemple de la diversité floristique, notamment la végétation des monts de Traras particulièrement la région de Ghazaouet qui fournit un paysage botanique étrange et très diversifié étroitement lié aux conditions du climat, au sol et au relief. (BELHARRANE, 2014).

D'après BEGUIN *et al* (1979) et RAMEAU (1987), le reflet fidèle des conditions stationnelles c'est la végétation, elle est utilisée comme un moyen d'expression synthétique.

ROBERT-PICHETTE *et al* (2001) ajoutent que la biodiversité repose sur trois niveaux de variabilité biologique : la complexité de l'écosystème, la richesse en espèces et la variation génétique.

Pour étudier le cortège floristique de la station d'étude, un inventaire floristique a été réalisé dans la station de Ghazaouet, dont l'identification de type morphologique, biologique et phytogéographique a été prise en compte dans l'analyse globale de notre zone d'étude.

### 1. Composition systématique

Nous avons effectué un inventaire exhaustif pour la station de Ghazaouet, et à l'aide de la flore de (QUEZEL & SANTA 1962, 1963), nous avons déterminé les différentes espèces recensées. D'après cet inventaire, notre zone d'étude est constituée d'environ 71 espèces appartenant à 31 familles.

Tableau 13 : inventaire floristique de la station de Ghazaouet

N°	Espèces	Famille	Type morphologique	Type Biologique	Type biogéographique
1	<i>Ajuga iva</i>	Lamiacées	Th	H. a	Méd
2	<i>Ammoides verticillata</i>	Apiacées	Th	H. a	Méd
3	<i>Atriplex halimus</i>	Chénopodiacées	Ch	L. v	Cosmop
4	<i>Anacyclus radiatus</i>	Astéracée	Th	H. a	Eur-Méd-Syrie
5	<i>Anagallis monelli</i>	Primulacées	He	H. v	W-Méd
6	<i>Asparagus acutifolius</i>	Liliacées	Ge	H. v	Méd
7	<i>Asteriscus stipularis</i>	Liliacées	Ge	H. v	Macar.Méd
8	<i>Asteriscus maritimus</i>	Astéracées	He	H. v	Canar-Eur-Mérid-NA

## **CHAPITRE III : ÉTUDE DE LA DIVERSITÉ BIOLOGIQUE**

9	<i>Asperula hirsuta</i>	Rubiacées	Th	H. a	W-Méd
10	<i>Atractylis polycephala</i>	Astéracées	He	H. v	End-Alg-Mar
11	<i>Avena sterilis</i>	Poacées	Th	H. a	Macar-Méd-Irano-Tour
12	<i>Bellis annua</i>	Astéracées	Th	H. a	Circum-Méd
13	<i>Beta vulgaris</i>	Chénopodiacées	He	H. v	Euras-Méd
14	<i>Blakstonia perfoliata</i>	Gentianacées	Th	H. a	Méd
15	<i>Bromus rubens</i>	Poacées	Th	H. a	Paléo-subtropicale
16	<i>Brachypodium distachyum</i>	Poacées	Th	H. a	Méd
17	<i>Calendula arvensis</i>	Astéracées	Th	H. a	Sub-Méd
18	<i>Centaurea pullata</i>	Astéracées	Th	H. a	Méd
19	<i>Chamaerops humilis</i>	Palmacées	Ph	L.v	W-Méd
20	<i>Chenopodium chenopodioides</i>	Chénopodiacées	Th	H. a	Eur
21	<i>Chrysanthemum coronarium</i>	Astéracées	Th	H. a	Méd
22	<i>Cichorium intybus</i>	Astéracées	He	H. v	Méd
23	<i>Convolvulus althaeoides</i>	Convolvulacées	Th	H. a	Macar Méd
24	<i>Cistus villosus</i>	Cistacées	Ch	L.v	Méd
25	<i>Cistus albidus</i>	Cistacées	Ch	L.v	Méd
26	<i>Cytinus hypocistis</i>	Rafflesiacées	Th	H. a	Méd
27	<i>Daucus carota</i>	Apiacées	Th	H. v	Méd
28	<i>Daucus carota subsp parviflorus</i>	Apiacées	He	H. v	Méd
29	<i>Daphne gnidium</i>	Thyméliacées	Ch	L.v	Méd
30	<i>Echium vulgare</i>	Boraginacées	He	H. v	Méd
31	<i>Erodium moschatum</i>	Géraniacées	Th	H. a	Méd
32	<i>Fumana thymifolia</i>	Cistacées	Ch	L.v	Euras-Afr-Sept
33	<i>Globularia alypum</i>	Globulariacées	Ch	L.v	Méd
34	<i>Glyceria maxima</i>	Poacées	Th	H. a	Cosmop
35	<i>Hélichrysum stoechas</i>	Astéracées	Ch	L.v	W-Méd
36	<i>Hordeum marinum</i>	Poacées	Th	H. a	Circumboréal
37	<i>Inula crithmoides</i>	Astéracées	Ge	H. v	Halopli-Méd Atl
38	<i>Lagurus ovatus</i>	Poacées	Th	H. a	Macar.Méd
39	<i>Lavendula dentata</i>	Lamiacées	Ch	L.v	W-Méd
40	<i>Lavendula stoechas</i>	Lamiacées	Ch	L.v	Méd
41	<i>Linum tenue</i>	Linacées	Th	H. a	End-NA

### CHAPITRE III : ÉTUDE DE LA DIVERSITÉ BIOLOGIQUE

42	<i>Malva sylvestris</i>	Malvacées	Th	H. a	Euras
43	<i>Micromeria inodora</i>	Lamiacées	Ch	L.v	Ibéro-Maur
44	<i>Muscart comosum</i>	Liliacées	Ge	H. v	Méd
45	<i>Olea europea</i>	Oléacées	Ph	L.v	Méd
46	<i>Orchis coriophora</i>	Orchidacées	Ge	H. v	Méd
47	<i>Oryzopsis paradoxa</i>	Poacées	Ch	H. v	W-Méd
48	<i>Phagnalon saxatile</i>	Papillonacées	Ch	L.v	Méd
49	<i>Pallenis spinosa</i>	Astéracées	He	H. v	Euras-Méd
50	<i>Plantago ovata</i>	Plantaginacées	Th	H. a	Méd
51	<i>Plantago lagopus</i>	Plantaginacées	He	H. a	Méd
52	<i>Pinus halepensis</i>	Pinacées	Ph	L.v	Méd
53	<i>Prasium majus</i>	Lamiacées	Ch	L.v	Méd
54	<i>Reseda alba</i>	Resedacées	Th	H. a	Euras
55	<i>Reichardia tingitana</i>	Astéracées	He	H. v	Ibéro-Maur
56	<i>Rumex bucephaloforus</i>	Polygonacées	Ge	H. v	Méd
57	<i>Ruta chalepensis</i>	Rutacées	Ch	L.v	Méd
58	<i>Senecio vulgaris</i>	Astéracées	Th	H. a	Sub-Cosmop
59	<i>Sueda maritima</i>	Chénopodiacées	Th	H. a	Cosmop
60	<i>Scolymus hispanicum</i>	Astéracées	He	H. v	Méd
61	<i>Sonchus asper</i>	Astéracées	Th	H. a	Cosmop
62	<i>Senecio vulgaris</i>	Astéracées	Th	H. a	Sub-Cosmop
63	<i>Smilax aspera</i>	Liliacées	Ge	H. v	Macar-Méd-Ethiopie-Inde
64	<i>Tamarix africana</i>	Tamaricacées	Ph	L.v	W-Méd
65	<i>Teucrium pseudo-chamaephytis</i>	Lamiacées	Th	H. a	W-Méd
66	<i>Thymus ciliatus</i>	Lamiacées	Ch	L.v	End-Na
67	<i>Trifolium angustifolium</i>	Fabacées	Th	H. a	Méd
68	<i>Withania frutescens</i>	Solanacées	Ch	L.v	Ibéro-Mar
69	<i>Ziziphus lotus</i>	Rhamnacées	Ch	L.v	Méd
70	<i>Ulex parviflorus</i>	Fabacées	Ch	L.v	W-Méd
71	<i>Teucrium polium</i>	Lamiacées	Ch	L.v	W-Méd

**Tableau 14 : Inventaire des familles en pourcentage de la zone d'étude.**

N°	Familles	Nombre d'espèces	Pourcentage
1	Apiacées	3	4%
2	Astéracée	16	23%
3	Boraginacées	1	1%
4	Chénopodiacees	4	6%
5	Cistacées	3	4%
6	Convolvulacées	1	1%
7	Fabacées	2	3%
8	Gentianacées	1	1%
9	Géraniacées	1	1%
10	Globulariacées	1	1%
11	Lamiacées	8	11%
12	Liliacées	4	6%
13	Linacées	1	1%
14	Malvacées	1	1%
15	Oléacées	1	1%
16	Orchidacées	1	1%
17	Palmacées	1	1%
18	Papilionacées	1	1%
19	Pinacées	1	1%
20	Plantaginacées	2	3%
21	Poacées	7	10%
22	Polygonacées	1	1%
23	Primulacées	1	1%
24	Rafflesiacées	1	1%
25	Resedacées	1	1%
26	Rhamnacées	1	1%
27	Rubiacees	1	1%
28	Rutacées	1	1%
29	Solanacées	1	1%
30	Tamaricacées	1	1%
31	Thyméliacées	1	1%

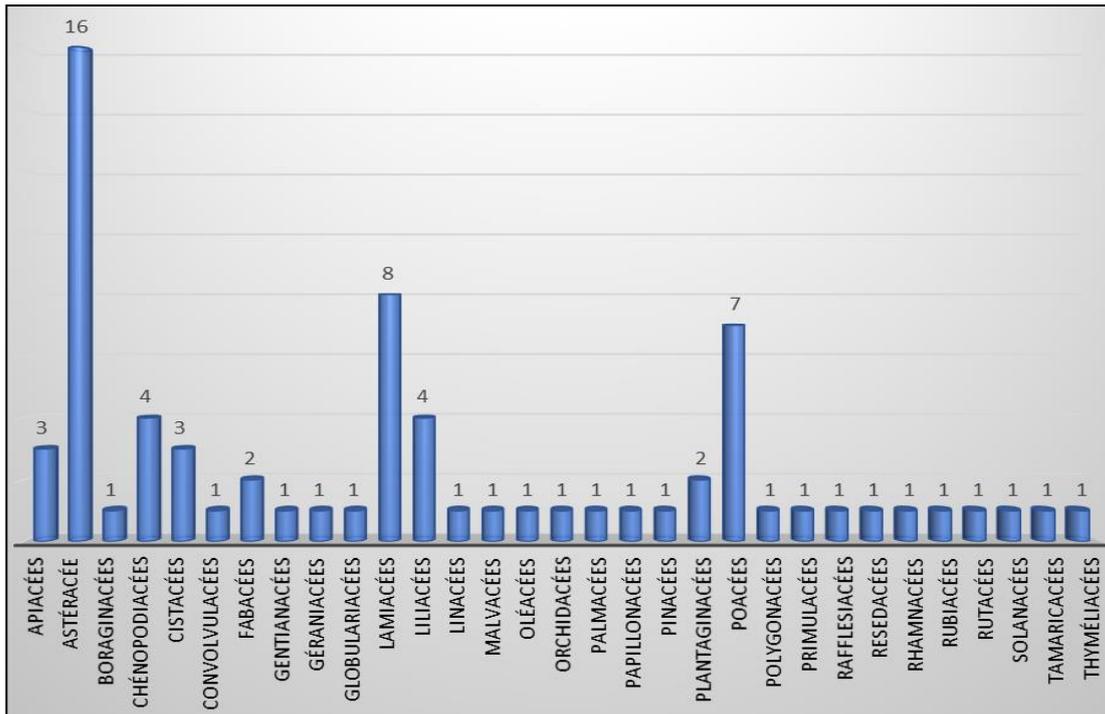


Figure 15 : Représentation graphique de la Composition de la flore par famille

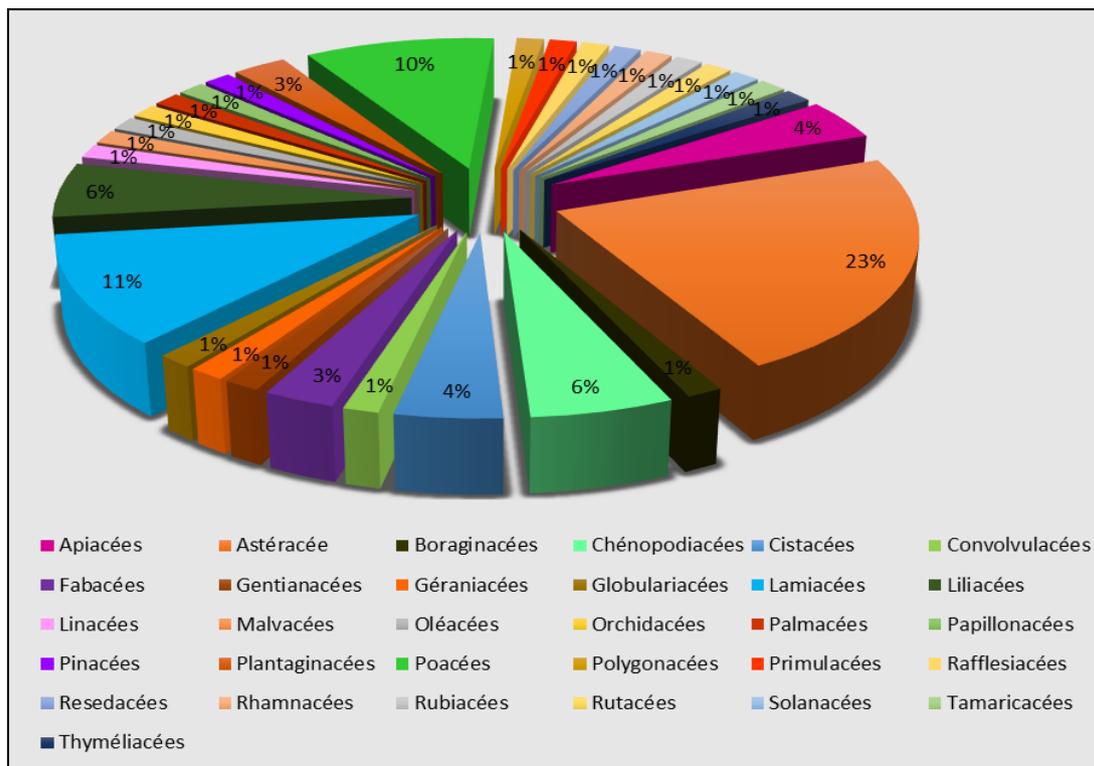


Figure 16 : Pourcentage des familles dans la station de Ghazaouet

La répartition des familles dans la station d'étude est hétérogène, marqué par la dominance des Astéracées avec un nombre élevé d'espèces (16 espèces) et un pourcentage de (23 %), suivie par les Lamiacées avec (8 espèces) et un pourcentage de (11%), puis les Poacées avec (7 espèces) soit un pourcentage de (10 %), ensuite viennent les deux familles Liliacées et Chénopodiacées avec (4 espèces) et (6 %), ainsi suivie par les deux familles Cistacées et Apiacées avec (3 espèces) et un pourcentage (4 %), la famille des plantaginacées avec (2 espèces) et (3%). Les autres familles (Polygonacées, Primulacées, Rafflesiacées, Resedacées, Rhamnacées ; Rubiacées, Rutacées, Solanacées, Tamaricacées, Thyméliacées, Linacées, Malvacées, Oléacées, Orchidacées, Palmacées, Papillonacées, Pinacées, Gentianacées, Géraniacées, Globulariacées, Convolvulacées et Boraginacées) sont représenté par une seule espèce soit un pourcentage très faibles égale à (1 %).

### 1.1. Caractéristique biologique

D'après RAUNKIAER (1934), Les types biologique défini sont les suivants :

➤ **Phanérophtes (PH)** : (Phanéros = visible, phyte = plante)

Plante vivace souvent arbres et arbrisseaux, les bourgeons pérennes localisés sur les tiges aériennes dressés et ligneux, de 25 à 50 m de hauteur au-dessus de sol.

➤ **Chamaephytes (CH)** : (Chami = à terre)

Principalement des Herbes vivaces et sous arbrisseaux, les bourgeons hibernants sous moins de 25 cm du dessus du sol

➤ **Hémi-cryptophytes (HE)**: (crypto = caché)

Plantes vivaces à rosettes de feuilles éparpillées sur le sol, les bourgeons sont à la surface du sol, la partie aérienne est herbacées et disparu à la mauvaise saison.

➤ **Géophytes (GE)** :

Espèces pluriannuelles herbacées à bourgeons dans les organes souterrains. La forme des organes souterrains : bulbe-tubercule-rhizome

➤ **Thérophytes (TH)** : (theros = été)

Plantes annuelles à cycle végétatif complet De la germination à la graine mature, comprennent une courte période végétative et ne plus survivre à la mauvaise saison qu'à Sous forme de graines, de spores ou d'autres organes reproducteurs spéciaux

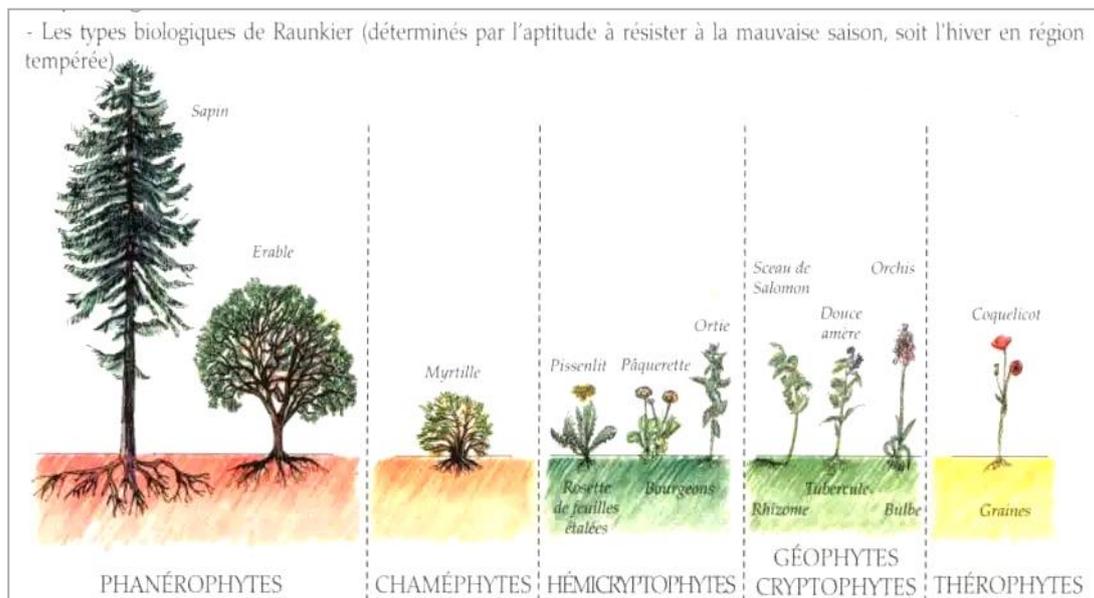


Figure 17 : Classification des types biologique d'après (RAUNKIER, 1934)

Tableau 15 : pourcentages des types biologiques dans la station d'étude

Types biologiques	Nombre d'espèces	Pourcentages
Phanérophytes (PH)	4	6%
Chamaephytes (CH)	19	27%
Hémi-cryptophytes (HE)	11	15%
Géophytes (GE)	7	10%
Thérophytes (TH)	30	42%

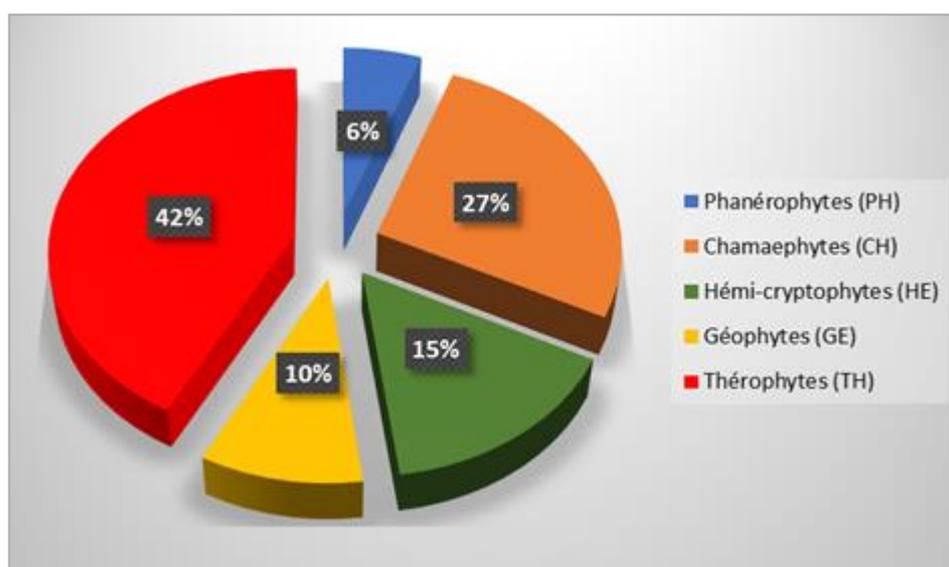


Figure 18 : Pourcentages des types biologiques

Le type biologique le plus dominant dans notre station est les thérophytes avec un pourcentage de (42%) occupant presque la moitié de l'ensemble de la végétation étudié, suivie par les Chaméphytes avec (27%), puis les Héli-cryptophytes avec un taux de (15%), Les Géophytes avec (10%) et enfin les Phanérophytes qui sont les plus faible avec (6%).

La dominance des Thérophytes dans la station est due à leur résistance aux sécheresses, et aussi à la pollution et le surpâturage, ainsi qu'ils indiquent la présence d'une forte action anthropique dans la région.

Bien que les Thérophyte sont dominant, les Chaméphytes aussi garde une place importante

Selon **BENABADJI *et al* (2004)**, les Chaméphytes généralement refusé par les troupeaux, sont globalement favoriser par le pâturage.

### 1.2. Indice de perturbation

D'après **LOISEL & GAMILA (1993)**, L'indice de perturbation calculé le pourcentage de la thérophytisation d'un milieu.

$$IP = \frac{\text{Nombre de Chamaephytes} + \text{Nombre de Thérophytes}}{\text{Nombre totale des espèces}}$$

$$IP = \frac{19 + 30}{71}$$

$$IP = 69\%$$

L'indice de perturbation marqué dans notre station d'étude Ghazaouet est important avec un taux de (69%). Dont on peut déduire que L'action de l'homme (pollution) et ses troupeaux (surpâturage) est nettement visible dans notre zone d'étude, ce qui justifier la dominance des thérophytes.

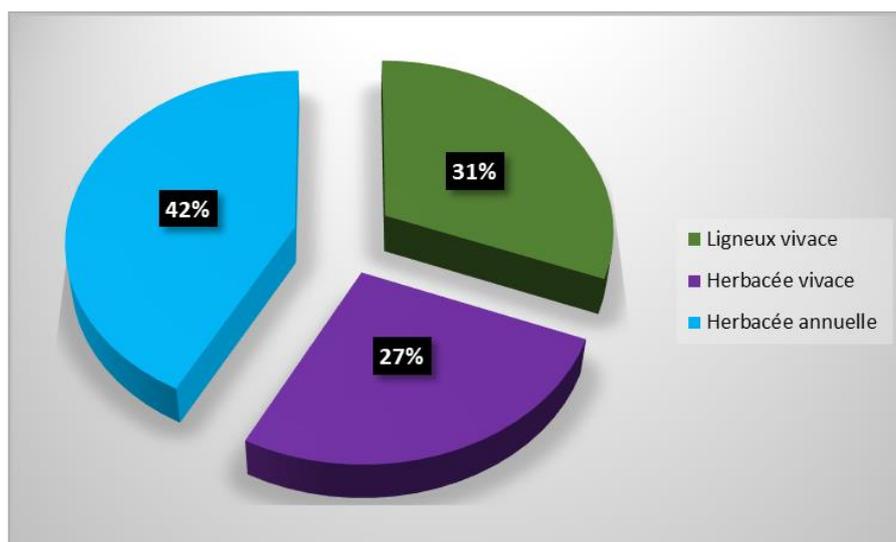
### 1.3. Caractéristiques morphologiques

La morphologie des plantes est la norme de base pour la classification biologique des espèces ; la flore se compose d'espèces pérennes ou herbacées et d'espèces annuelles (**KEBBAS, 2016**).

D'un point de vue morphologique, la formation de la flore de notre station d'étude est caractérisée par une hétérogénéité entre les plantes ligneuses et herbacées, les plantes vivaces et les annuelles.

**Tableau 16: pourcentages des types morphologiques dans la station d'étude**

Type morphologique	Nombre d'espèces	Pourcentage
Ligneux vivace (L. v)	22	31%
Herbacée vivace (H. v)	19	19%
Herbacée annuelle (H. a)	30	42%



**Figure 19 : pourcentages des types morphologiques**

Selon le secteur graphique (Figure 19), on remarque que la strate herbacée de type annuelle est la plus abondante avec un pourcentage de (42%), suivie par la strate ligneuse de type vivace avec un taux de (31%) et au dernier les herbacée vivace avec (27%).

L'abondance des herbacées annuelles peuvent être expliqués Par la stratégie « r » avec un taux de croissance exponentiel au dépend des ligneux de type « K » (SIBA, 2016), ainsi que l'abondance de cette végétation est due à leur résistance aux pressions humaine.

Le faible taux des herbacée vivace et des ligneux vivace est en relation directe avec l'anthropisation intense et la pollution, et l'envahissement des herbacée annuelles ou les Thérophytes.

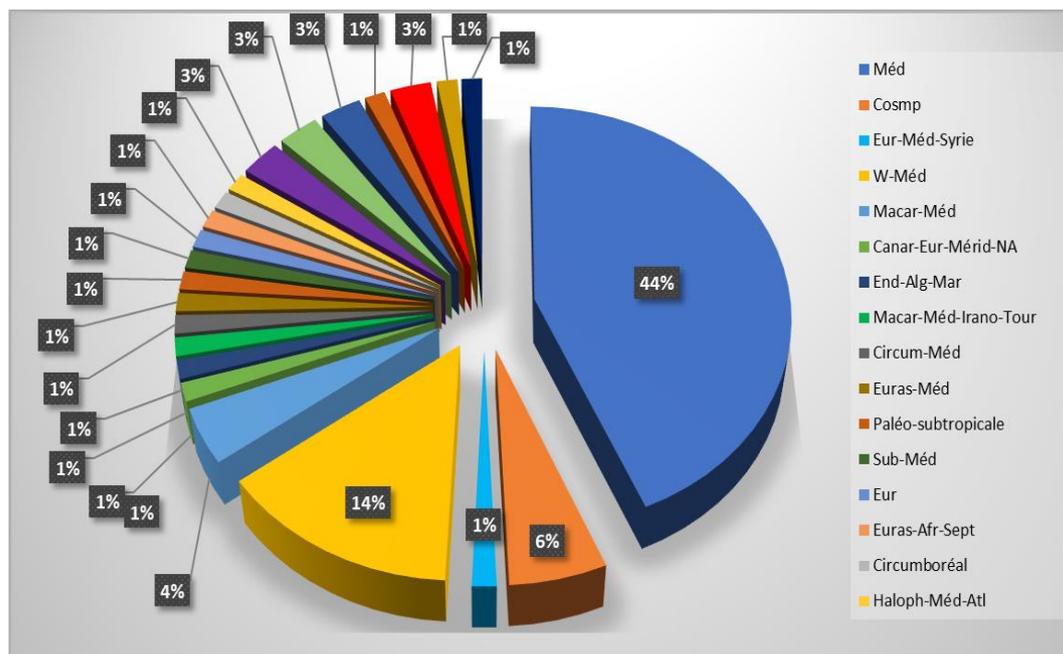
### 1.4. Caractéristiques biogéographique

La phytogéographie est l'étude de la distribution des espèces végétales sur la terre (LACOSTE *et al.*, 1969) en fonction de leurs interactions avec les facteurs et les composants de l'environnement y compris la surface géographique qu'elles occupent.

L'analyse biogéographique de la végétation de notre région d'étude a contribué à la compréhension des modalités et de leur mise en place.

**Tableau 17: Pourcentage des types biogéographique de la station d'étude**

Types biogéographiques	Nombre	Pourcentages
Méd	31	44%
Cosmop	4	6%
Eur-Méd-Syrie	1	1%
W-Méd	10	14%
Macar-Méd	3	4%
Canar-Eur-Mérid-NA	1	1%
End-Alg-Mar	1	1%
Macar-Méd-Irano-Tour	1	1%
Circum-Méd	1	1%
Euras-Méd	1	1%
Paléo-subtropicale	1	1%
Sub-Méd	1	1%
Eur	1	1%
Euras-Afr-Sept	1	1%
Circumboréal	1	1%
Haloph-Méd-Atl	1	1%
End-NA	2	3%
Euras	2	3%
Ibéro-Maur	2	3%
Eur-Méd	1	1%
Sub-Cosmp	2	3%
Macar-Méd-Éthiopie-Inde	1	1%
Ibéro-Mar	1	1%



**Figure 20 : Pourcentages des types Biogéographique de la station de Ghazaouet**

Le graphique (figure 20) montre la prédominance de type biogéographique Méditerranéen avec un pourcentage de (44%), suivie par le type Ouest-Méditerranéen avec (14%), viennent ensuite les taxons de type biogéographique cosmopolite avec (6%), puis les taxons Macaronésiennes Méditerranéennes avec (4%), après les espèces End-NA, Eurasiatique, Ibéro-Maur, Sub-Cosmp représentés avec (3%) pour chaque type, et enfin pour les type biogéographique restants leurs pourcentages ont été très faible estimé avec (1%).

## 2. Étude de la biodiversité

Le terme « biodiversité » est composé de deux parties : biologie et diversité.

La diversité biologique est l'ensemble des espèces des plantes, d'animaux et de micro-organismes ainsi que les écosystèmes et les processus écologiques dont ils sont un des éléments, c'est un terme général qui signifie le degré de variété naturelle incluant à la fois le nombre et la fréquence des écosystèmes, des espèces et des gènes dans un ensemble donné ». (MCNEELY (UICN), 1990) in (CHADDADI, 2019).

### 2.1. Indices de diversité

La biodiversité est mesurée sur une zone d'étude précise par diverses façons, dont nous allons citer les plus utilisées, et sont celui de Shannon-Weaver, de Simpson et celui d'Équitabilité.

#### 2.1.1. Indice de diversité de Shannon-Weaver

L'indice de diversité de Shannon-Weaver est utilisé pour mesurer la composition en espèces d'un écosystème, en termes du nombre d'espèces en fonction de leurs abondances relatives.

Défini par la formule suivante :

$$H' = - \sum ((n_i / N) * \log_2(n_i / N))$$
$$\text{ou } H' = - \sum (P_i * \log_2 P_i)$$

Dont :  $P_i = (n_i / N)$

Où :

$H'$  : l'indice de diversité

$n_i$  : le nombre d'individus dans le premier groupe taxinomique

$N$  : le nombre d'individus à la station

- ✓  $H'$  est minimal (=0) si tous les individus du peuplement appartiennent à une seule et même espèce.
- ✓  $H'$  est maximal quand tous les individus sont répartis d'une façon égale sur toutes les espèces.

$$H_{\max} = \log_2 S$$

#### 2.1.2. Indice d'équitabilité (E)

L'indice d'équitabilité permet d'estimer la distribution des essences au sein des relevés en évaluant le taux des espèces dominantes (DAJOZ, 1982). Il se calcule de la façon suivante :

$$E = H' / \log_2 S$$

- ✓  $E = 0$  lorsque les différences d'abondance des individus entre chaque espèce sont fortes
- ✓  $E = 1$  lorsque les abondances des individus de chaque espèce sont égales.

### 2.1.3. Indice de Simpson (D)

Introduit par Simpson en 1949. L'indice permet de mesurer la probabilité que deux individus sélectionnés au hasard appartiennent à la même espèce.

$$I_s = 1 / \sum P_i^2$$

- ✓  $I_s = 1$  donc une seule espèce est présente.
- ✓  $I_s = S$  lorsque les espèces ont la même abondance relative.

### 2.1.4. Indice de Margalef

L'indice de Margalef prend en compte le nombre total d'espèces et l'effectif total des individus présents dans un écosystème.

$$D = S - 1 / \ln(n)$$

- ✓  $D = 0$  lorsque tous les individus appartiennent à la même espèce.
- ✓  $D$  est maximal quand chaque individu appartient à une espèce différente ( $S=N$  dans certain cas).

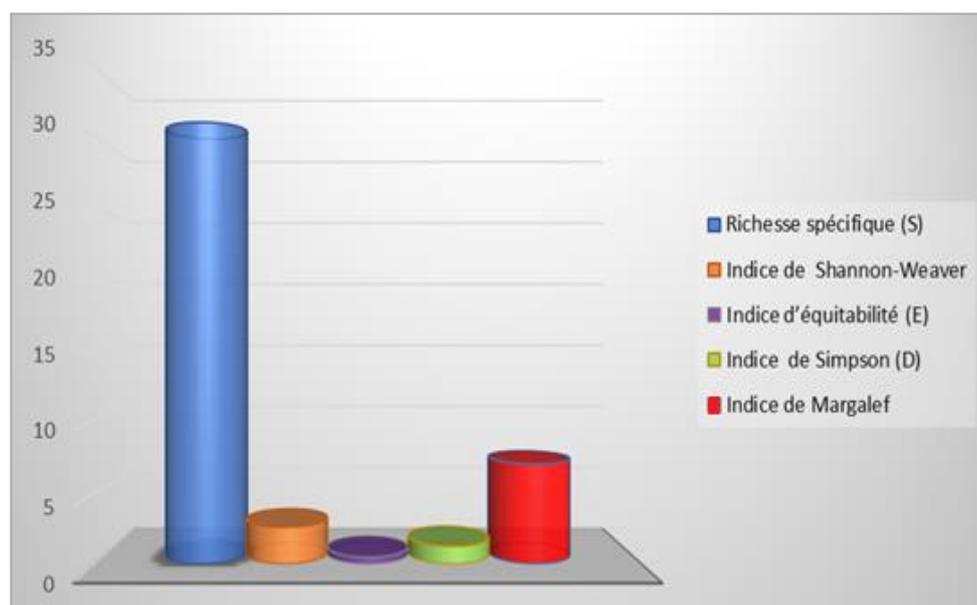
## 2.2. Calculs des indices

Le calcul des indicateurs de biodiversité pour notre station d'étude a donné les résultats Représenté dans le tableau suivants :

- ✓  $S=31$  représente la richesse spécifique (Nombre des familles).
- ✓  $N=71$  représente le nombre Totale des espèces.

**Tableau 18 : Résultats de calcul des indices de diversité**

Les indices de diversité	La valeur
Richesse spécifique (S)	31
Indice de Shannon-Weaver	2.59
Indice d'équitabilité (E)	0.48
Indice de Simpson (D)	1.25
Indice de Margalef	7.04



**Figure 21 : Représentation graphique des indices de diversité**

La richesse spécifique de la station est de 31, ainsi que les valeurs des indices de diversité marqués dans la station sont (7.04) pour l'indice de « Margalef », suivie par (2.52) pour l'indice de « Shannon-Weaver », ensuite (1.25) pour l'indice de « Simpson » et enfin l'indice « d'équitabilité » est de (0.48) .

Les résultats obtenus ont montré que la station d'étude est caractérisée par une diversité floristique importante et la répartition des espèces est équitable.

### **Conclusion**

Au cours de cette étude, le relevé floristique réalisé à la station de Ghazaouet nous a permis de connaître la composition floristique de cette région et d'identifier les caractérisations suivantes : types biologique, morphologiques, phytogéographiques, et d'évaluer les indices de diversité floristique.

De côté floristique , les recherches sur la végétation de la station montrent une diversité de la composition des espèce dans la station , marqué principalement par la dominance d'espèces appartenant à la famille des Astéracées , Lamiacées, et des Poacées ,qui sont remarquable par leur résistance aux contrainte climatiques.

De point de vue biologique et morphologique la dominance des herbacées annuelles ou Thérophytes est marqué dans la station ce qui confirme la présence de phénomène de thérophytisation qui indique ainsi une régression de tapis végétale.

La station est remarquable par la dominance des taxons de type biogéographique Méditerranéen avec un taux de 44% qui présente presque la moitié de l'ensemble de la flore de la région.

L'indice de perturbation est très élevé représenté avec 69% ce qui confirme la présence d'une forte pression anthropique.

Les valeurs des indices de diversité (Shannon et Simpson, Margalef et l'équitabilité) montrent que la station d'étude présente une forte diversité spécifique.

Les résultats de cette étude nous montrent que la composition floristique a subi des changements divers dans sa composition grâce à plusieurs facteurs qui sont principalement les agressions anthropiques et les stress environnementaux et surtout climatique qui ont contribué à la régression de certaines espèces et à la progression d'autre qui sont plus adaptées aux conditions environnementales propre à la région.

# Chapitre IV

## Étude histologique

### 1. Étude histologique

#### 1.1. Généralités

Le terme histologie vient du grec "Histos", qui veut dire "organisation" et "logs", c'est "science". L'étude de la microstructure cellulaires des tissus végétaux est appelée « histologie végétale » (LESSON, 1980) et (CRETE, 1965).

Chez les plantes vasculaires, les tissus fondamentaux en fonction de leur continuité dans toute la plante ils sont combinés en unités plus grandes. Ils peuvent être identifiés à l'œil nu. Les tissus présents dans les tiges, les racines, et les feuilles sont de trois types (KERZAZI, 2016).

#### 1.2. Classification des Tissus végétaux

Selon RAVEN *et al* ( 2007) les tissus végétaux sont classé en 4 types :

##### 1.2.1. Les tissus protecteurs

- **L'épiderme** : c'est une couche superficielle des feuilles et des tiges jeunes, formés par des cellules de méristème, il présente des ouverture appelée (stomates) .
- **Le périderme** : c'est un tissu secondaire , Les cellules mortes de cette zone forment du liège (écorce du tronc) (BENKOU, 2012)

##### 1.2.2. Les tissus fondamentaux

- **Le parenchyme** : c'est le tissu le plus abondant, constituer par des cellule vivante de forme globulaire à paroi mince , il joue un rôle de remplissage et de stockage.

##### 1.2.3. Les tissus de soutien

- **Le collenchyme** : situé généralement sous l'épiderme des tiges et des pétioles, formé de cellule vivante à paroi épaisse riche en cellulose.
- **Le sclérenchyme** : formé de cellules allongées, mortes à paroi très épaisse chargé en lignine.

##### 1.2.4. les tissus conducteurs

- **Le xylème** : vers l'intérieure, conduit la sève brute (montante)

- **Le phloème** : conduit la sève élaboré (éléments organique issus de la photosynthèse vers toutes les parties de la plante. (Descendante)

### 1.3. Matériels et méthodes

L'étude histologique réalisé a pour objectif de comprendre le comportement morphologique et physiologique de l'espèce vivante dans un biotope naturel.

L'étude histologique faite au niveau des tiges, racines et pétiole de *Ruta chalepensis* vas nous permettre de connaitre les structures tissulaires de ces parties de la plante, ainsi que de mesurer d'une manière précise tous les tissus observés. En même temps nous avons pris des photos pour représenter notre travail.

#### 1.3.1 Matériel utilisé

La récolte de matériel végétal (*Ruta chalepensis*) de notre station d'étude ainsi que l'étude histologique et l'obtention des coupes anatomique nécessitent les matériaux suivants :

**Tableau 19 : Matériaux de l'étude histologique**

Sur terrain	Au laboratoire
<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Pioche</li><li>✓ Des gants</li></ul>	<ul style="list-style-type: none"><li>✓ Lames de rasoir</li><li>✓ Des verres de montre pour mettre les coupes</li><li>✓ Pince fine</li><li>✓ Un tamis pour filtrer les coupes</li><li>✓ Des lames portent objet</li><li>✓ Des lamelles couvrent objet</li><li>✓ Passoire pour filtrer les coupes</li><li>✓ Un microscope optique pour l'observation des coupes</li><li>✓ Un micromètre pour effectuer les mesures histométriques</li><li>✓ Eau de javel</li><li>✓ Eau distillée</li><li>✓ Bleu de méthylène</li><li>✓ Carmin aluné</li><li>✓ Acide acétique à 10%</li></ul>

### 1.3.2 Méthodes d'étude

- **Sur le terrain**

Nous avons récolté la plante *Ruta chalepensis* dans le mois de mars où le matériel végétale frais a été extrait des racines et amenés au laboratoire dans un bocal remplie d'eau pour garder les sujet frais et humide afin de faciliter les coupes histologique et préserver les tissus de la plante .

- **Au laboratoire**

#### 1- Préparation des coupes

- ✓ Nous avons préparé des coupes transversales fine à l'aide d'une lame de rasoir en appliquant la technique des coupes à main levée. Les coupes ont été faites aux niveau de la tige, la racine, le pétiole ainsi qu'on a prélever des échantillons d'une partie de l'épiderme de la feuille et de l'épiderme de la tige. Les prélèvements, doivent être effectués avec le plus grand soin, car la bonne observation au microscope à la suite dépend des coupes de meilleur qualité.
- ✓ Les coupes sont à la suite placée dans des verres de montre contenant de l'eau distillée pour ne pas se dessécher.
- ✓ Enfin les coupes les plus fine sont sélectionné pour passer à l'étape de la coloration

#### 2-Double coloration des coupes

La technique consiste à la double coloration au Bleu de Méthylène et au Rouge Carmin qui met en évidence deux types de tissus existant dans la structure histologique de la plante.

- Le Bleu de Méthylène permet de colorer les tissus lignifiés « Xylème » en bleu.
- Le Carmin aluné permet de colorer les tissus cellulosique « Phloème » en rose

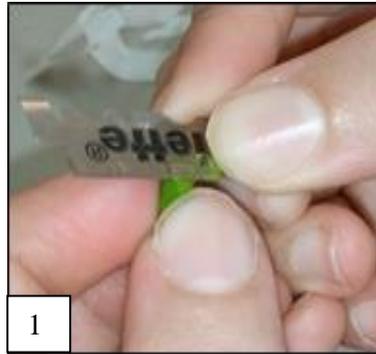
#### La technique :

- ✓ Tremper les coupes sélectionnées dans un verre de montre contenant de l'eau de javel pendants (10 à 20 min) pour blanchir les membranes et détruire le contenu cellulaire.
- ✓ Rincer les coupes avec de l'eau distillée pour éliminer l'eau de javel.
- ✓ Tremper les coupes dans l'acide acétique pendant (5-10 min) pour fixer les colorants.

- ✓ Plonger les coupes dans le bleu de méthylène pendant 30 secondes.
- ✓ Rincer soigneusement pour éliminer l'excès de colorant.
- ✓ Plonger les coupes dans le rouge Carmin aluné pendant (5-10 min).
- ✓ Rincer avec l'eau distillée

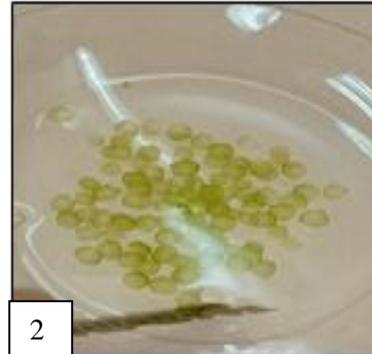
### **3- Montage des coupes et observation au microscope**

Les coupes ont été placées entre lame et lamelle à l'aide d'un pince en l'immergent dans une goutte d'eau, ensuite nous avons passé à l'observation sous un microscope optique à différents grossissements, puis la sélection des meilleures coupes pour but de faire des mesures à l'aide d'un micromètre et pour prendre des photos.



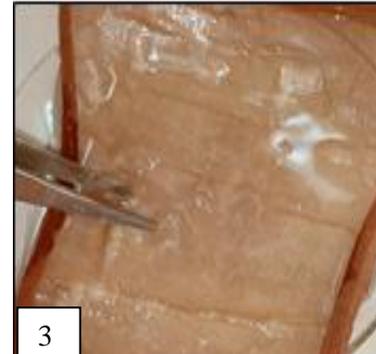
1

Préparation des coupes transversale



2

Placement des coupes dans l'eau distillé



3

Blanchissement par l'eau de javel puis Rinçage



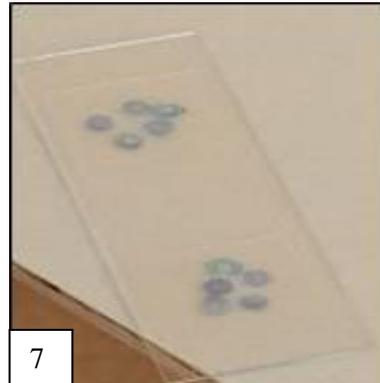
4

Fixation par l'acide acétique



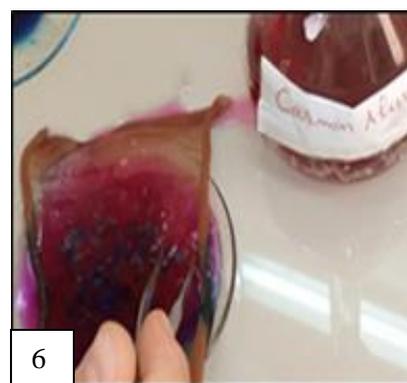
8

Observation sous microscope optique



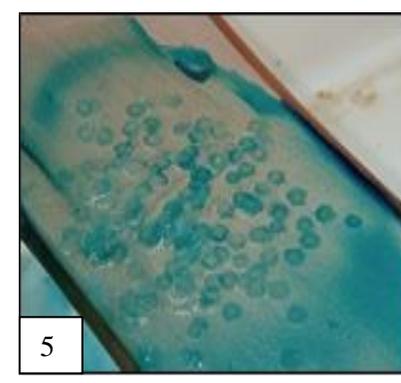
7

Montage entre lame et lamelle



6

Recoloration par le carmin aluné puis Rinçage



5

Coloration par le bleu de méthylène puis Rinçage

**Figure 22 : Photographies de protocole à suivre pour la préparation des coupes histologique**

### 1.3.3. Résultats et interprétation

Les résultats de cette étude histologique représentent le fruit et l'essentiel de cette étude. Les photographies et les tableaux des mesures histométriques sont représenté ci-dessous.

- **Observations**

- 1. La tige**

L'observation au microscope des coupes transversal de la tige de *Ruta chalepensis* nous a permis de remarquer, en allant de l'extérieure vers l'intérieure les tissus suivants :

**1-L'épiderme** formé une couche superficielle constitué par une seule assise cellulaire plus ou moins épaisses qui sépare la tige du milieu extérieur.

**2-Parenchyme palissadique** taché en vers riche en chloroplastes, composée de cellules allongées, formant deux ou trois couches cellulaires verticales sous l'épiderme.

**3-Parenchyme** formé de cellule incolore de forme globulaire .

**4-Phloème** coloré en rose, qui assure la circulation de la sève élaborée de haut en bas.

**5-Xylème** coloré en bleu, qui conduit la sève brute de bas vers les feuilles

**6-La moelle** (parenchyme de remplissage) au niveau de centre de la tige qui joue un rôle de stockage et un rôle de remplissage.

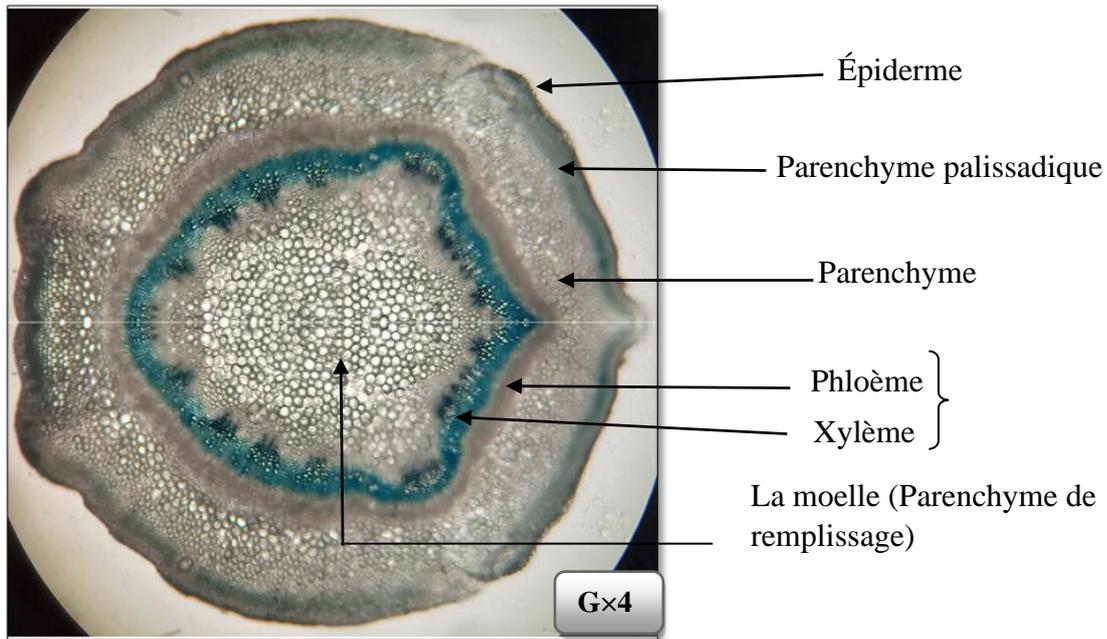


Figure 23 : Vue d'ensemble d'une coupe histologique au niveau de la tige de *Ruta chalepensis*

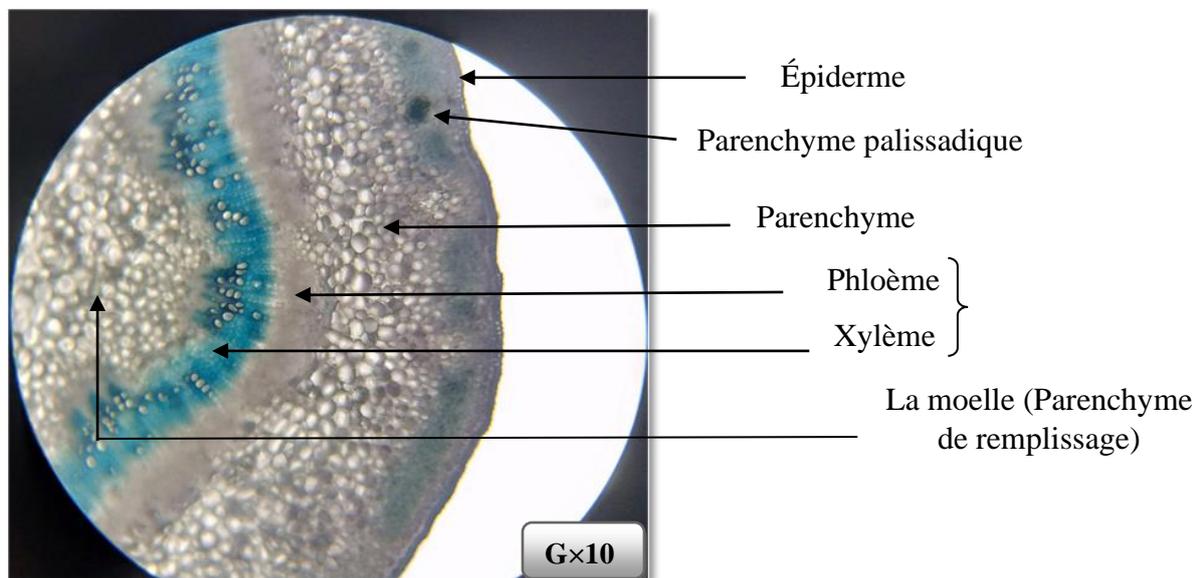
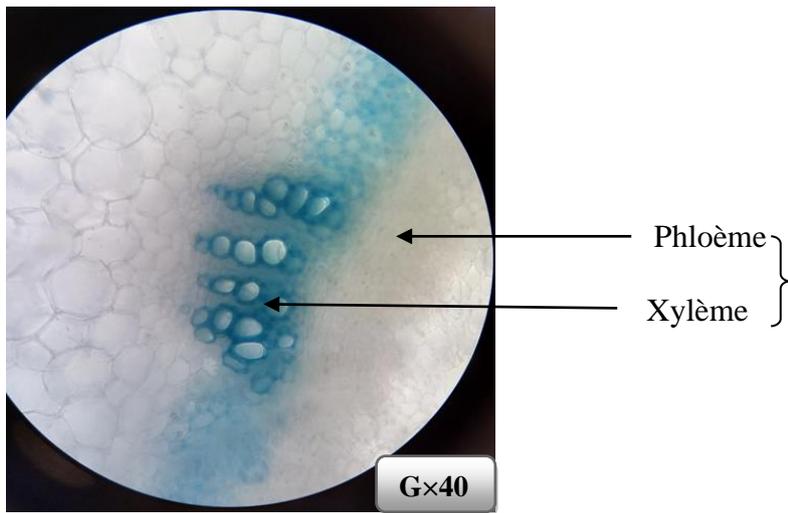
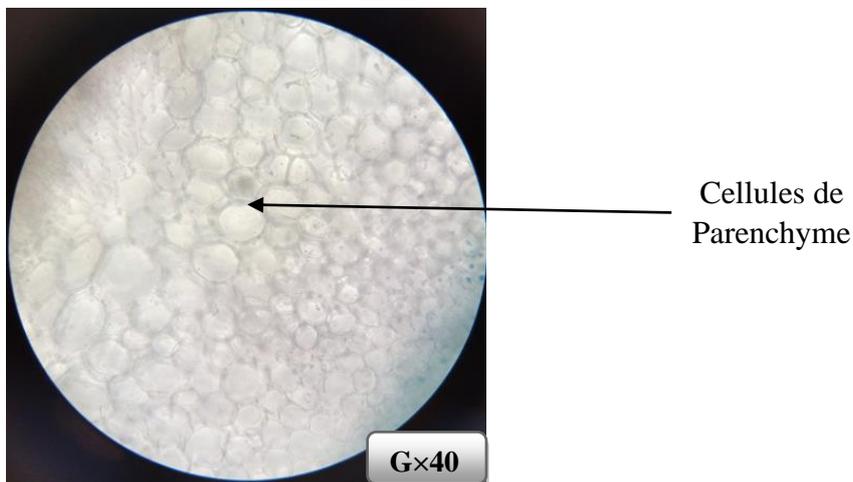


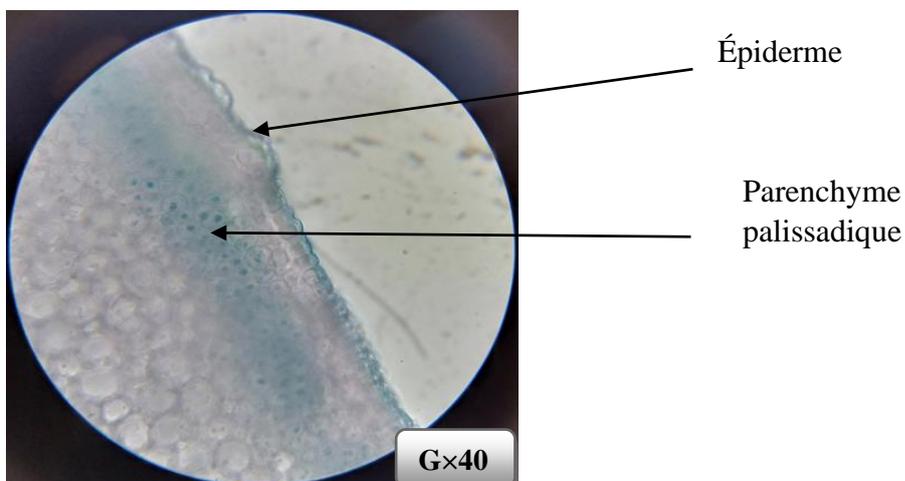
Figure 24 : Observation microscopique des Tissus présents au niveau d'une coupes histologique de la tige de *Ruta chalepensis*



**Figure 25 : Observation microscopique de l'ensemble (Xylème-Phloème) au niveau de la tige de *Ruta chalepensis***



**Figure 26 : Observation microscopique des Cellules de Parenchyme au niveau d'une coupe anatomique de la tige de *Ruta chalepensis***



**Figure 27 : Observation microscopique de l'Épiderme et de parenchyme Palissadique au niveau de la tige de la plante**

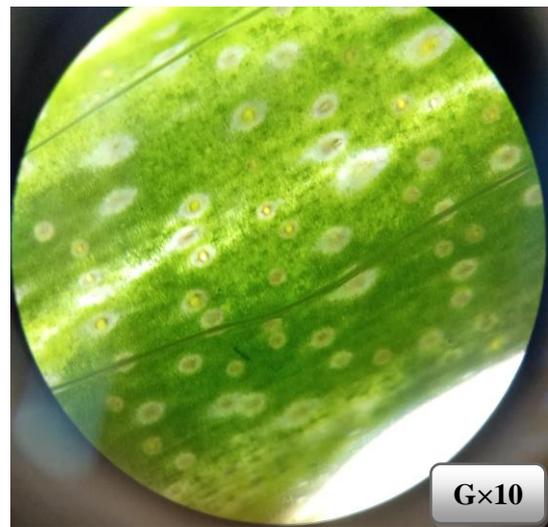


Figure 28 : Observation microscopique de l'Épiderme sans coloration (Coloration naturelle) au niveau de la tige de *Ruta chalepensis*

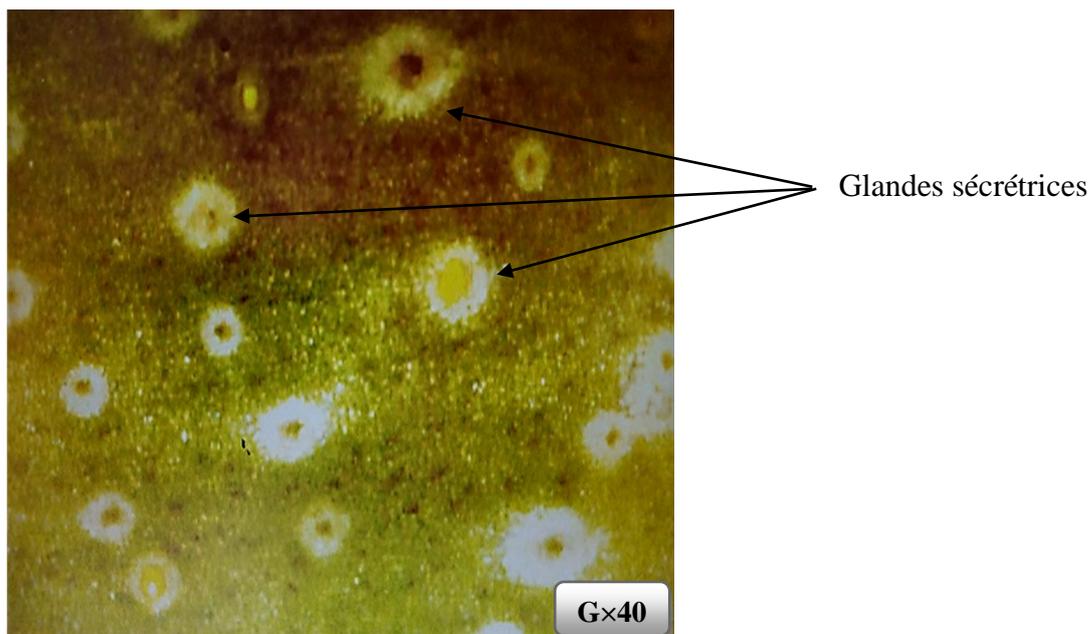


Figure 29 : Observation microscopique des glandes sécrétrices au niveau de l'Épiderme de la tige de *Ruta chalepensis*

2. Épiderme de la feuille

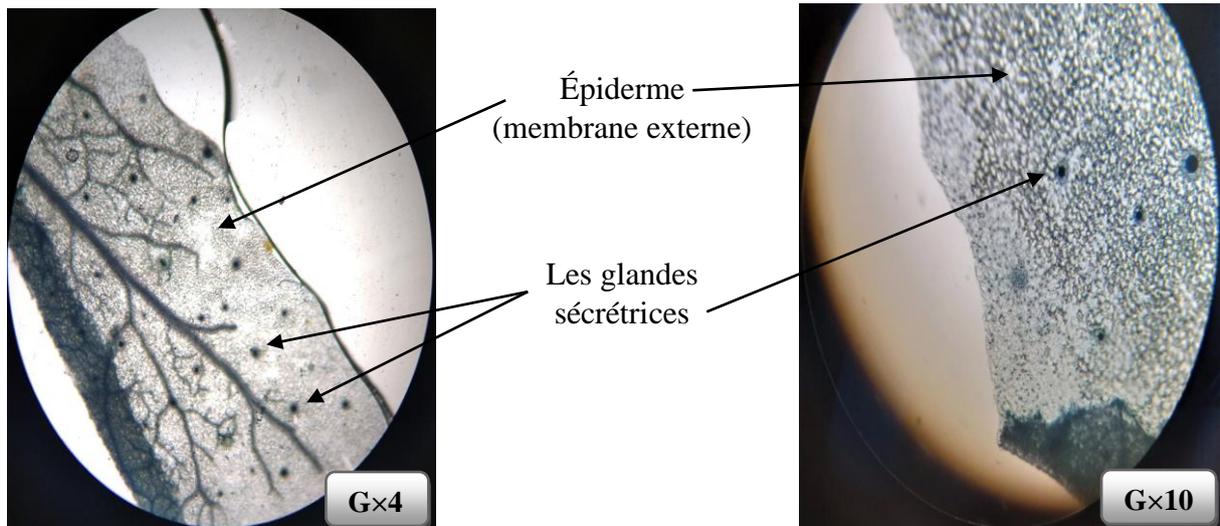


Figure 30 : Observation microscopique de l'Épiderme de la feuille de *Ruta chalepensis*

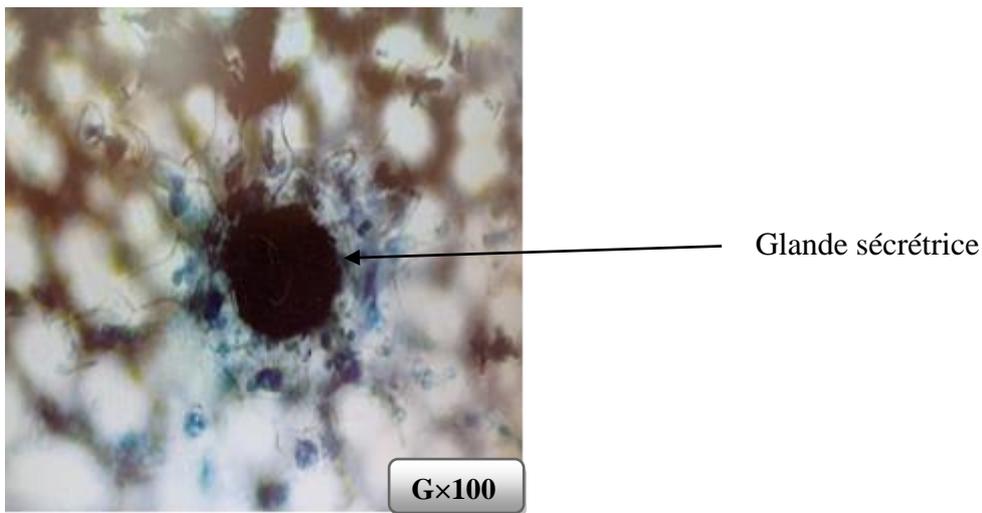
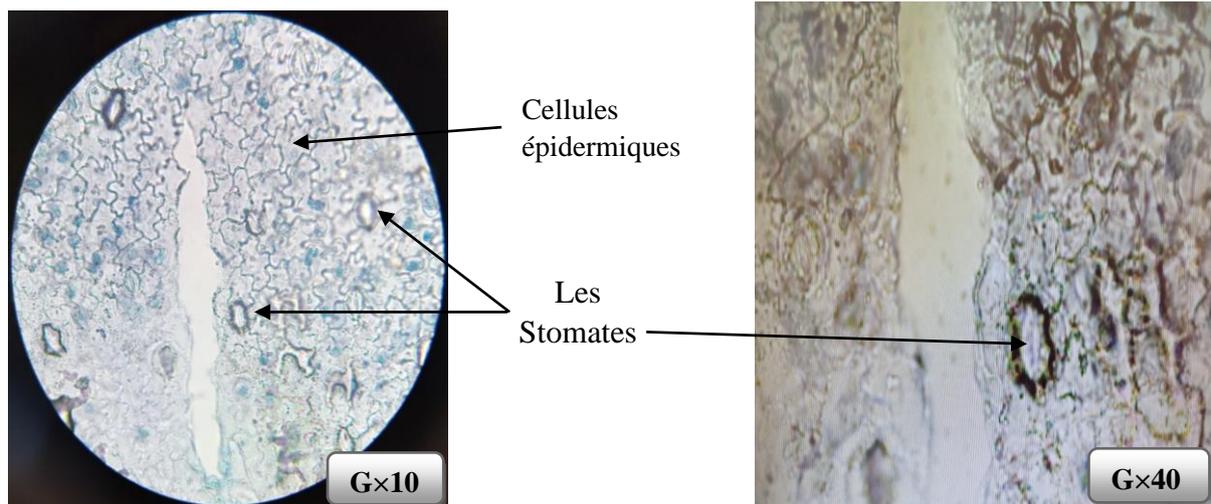
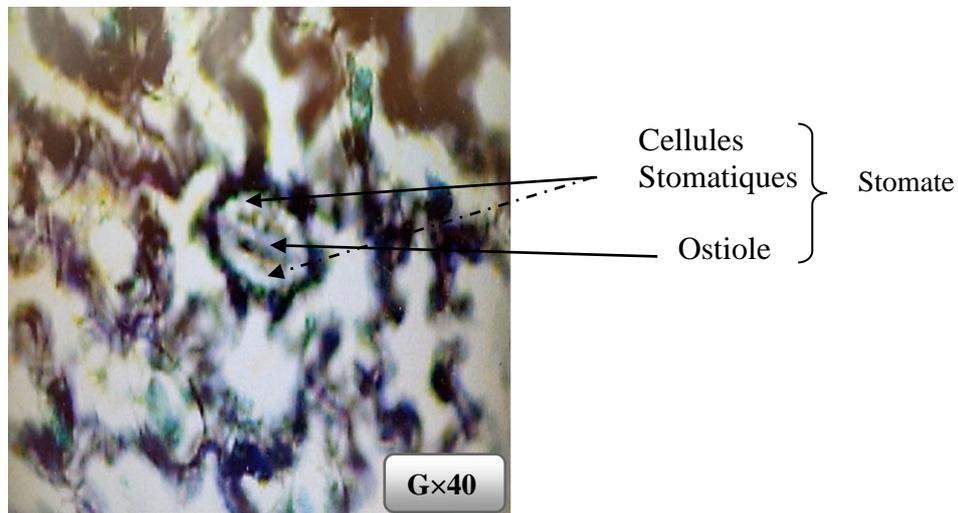


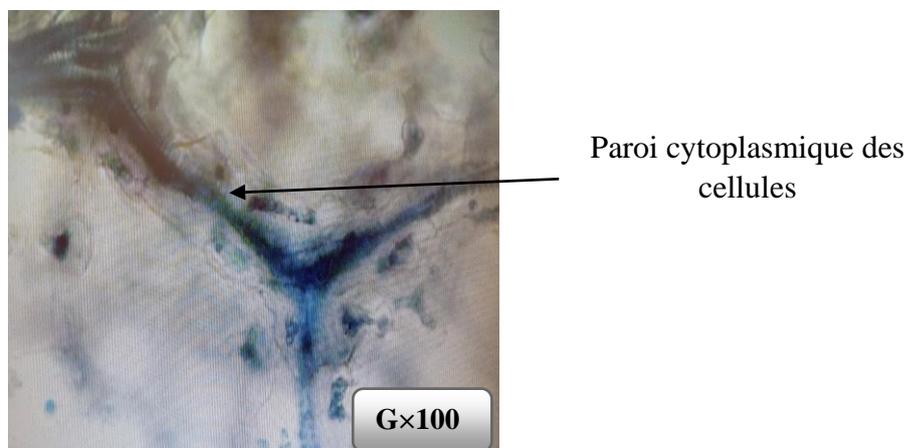
Figure 31 : Observation microscopique d'une glande sécrétrice au niveau de l'Épiderme de la feuille de *Ruta chalepensis*



**Figure 32 : Observation microscopique des Stomates au niveau de l'Épiderme de la feuille**



**Figure 33 : Observation microscopique de Stomate fermé**

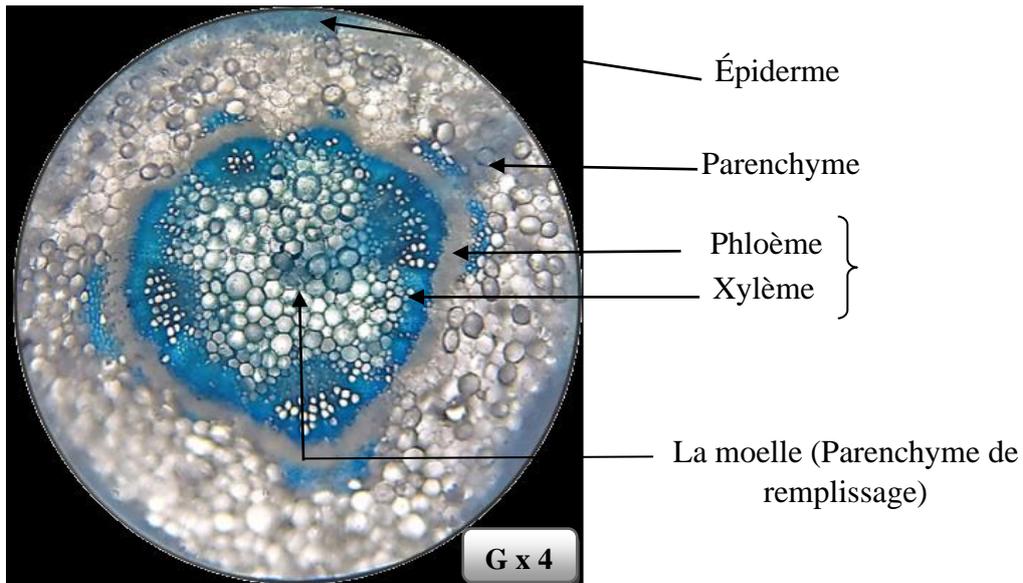


**Figure 34 : Observation microscopique de la paroi cytoplasmique des cellules de l'Épiderme de la feuille**

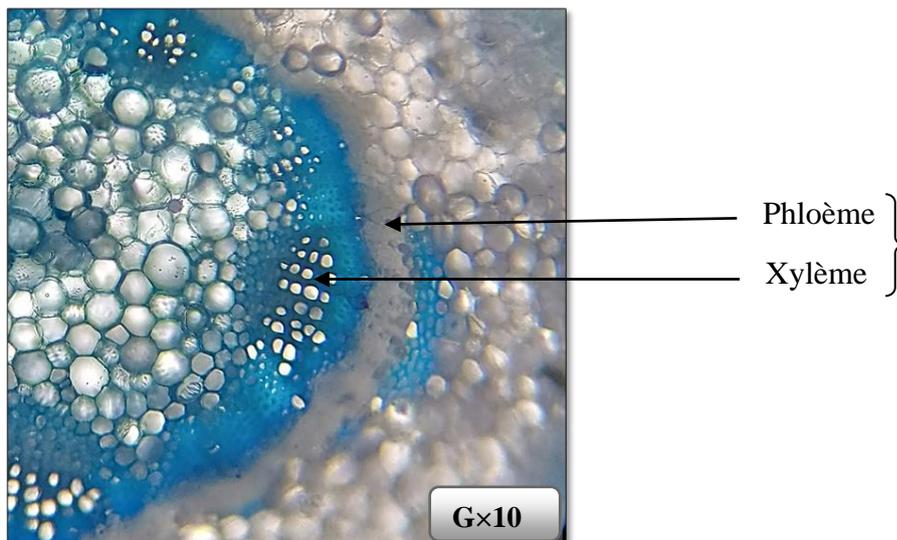
### 3. Le pétiole

En observons sous un microscope binoculaire la coupe transversale de pétiole nous y remarquons, en allant de l'extérieur vers l'intérieur les tissus suivants :

- 1-L'épiderme
- 2-Parenchyme
- 3-Phloème
- 4-Xylème
- 5-La moelle (Parenchyme de remplissage)



**Figure 35 : Vue d'ensemble d'une coupe histologique au niveau de Pétiole de *Ruta chalepensis***



**Figure 36 : Observation microscopique de l'ensemble (Xylème-Phloème)**

### 4. La racine

L'observation de la coupe transversale de la racine de *Ruta chalepensis* sous un microscope binoculaire nous y remarquons, en allant de l'extérieur vers l'intérieur les tissus suivants :

- 1-L'épiderme
- 2- Parenchyme
- 3-Phloème
- 4-Xylème
- 5-La Moelle

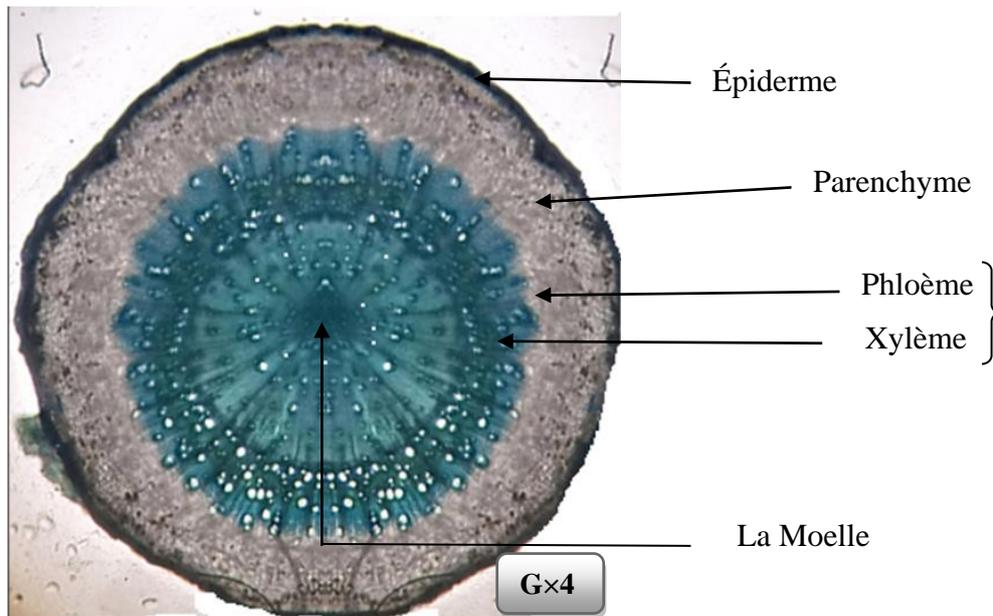


Figure 37 : Vue d'ensemble d'une coupe histologique au niveau de la racine de *Ruta chalepensis*

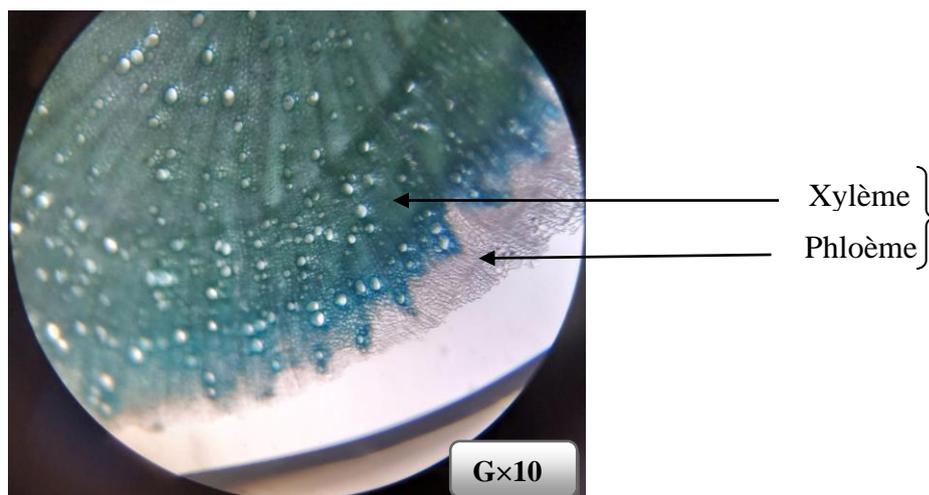


Figure 38 : Observation microscopique de l'ensemble (Xylème-Phloème)

### 2. Etude histométrique

Les mesures des tissus ont été effectuées sur 40 coupes de chaque organe (tige, racine, pétiole) à l'aide d'un micromètre où les résultats sont enregistrés dans les tableaux suivants :

#### 1. Mesures de la tige

Tableau 20: Mesures histologiques de la tige de *Ruta chalepensis*

Les Coupes	Les tissus ( $\mu\text{m}$ )					
	L'épiderme	Parenchyme palissadique	Parenchyme	Phloème	Xylème	Moelle
1	0,1	0,2	1	0,5	0,7	9,5
2	0,3	0,2	1,5	0,5	1	9,5
3	0,2	0,3	1,5	0,5	1	10
4	0,1	0,4	1,5	0,5	1	9
5	0,3	0,4	2	0,5	0,5	6,5
6	0,1	0,4	2	1	1	9
7	0,3	0,5	2	0,5	1	6,5
8	0,1	0,3	1,5	0,4	0,5	10
9	0,2	0,3	1,5	0,4	0,6	9,5
10	0,3	0,4	1,5	0,5	1	9
11	0,2	0,5	1,5	0,5	1	10
12	0,3	0,5	1,5	0,3	0,5	6,5
13	0,2	0,4	1	0,5	0,8	9
14	0,1	0,4	1,5	0,5	0,5	9,5
15	0,2	0,3	1,5	0,3	0,5	6,5
16	0,3	0,4	1,5	0,5	0,6	6,5
17	0,2	0,5	1,5	0,5	1	8,5
18	0,1	0,5	2,5	0,5	0,5	6,5
19	0,3	0,4	1,5	1	1	8,5
20	0,2	0,4	1	0,5	0,6	6
21	0,3	0,5	1,5	0,5	1	9,5
22	0,3	0,4	1	0,5	1	10
23	0,2	0,5	2	0,5	1	9,5
24	0,1	0,3	1,5	0,5	0,5	6,5
25	0,3	0,2	2,5	0,5	0,7	6

26	0,4	0,5	2,5	0,3	0,5	6,5
27	0,1	0,5	1,5	0,5	1	8,5
28	0,3	0,3	2	0,5	1	9,5
29	0,2	0,6	1	0,5	0,7	6
30	0,1	0,2	1,5	0,5	0,5	6
31	0,3	0,3	2	0,5	0,7	8,5
32	0,1	0,5	1,5	0,5	1	8,5
33	0,1	0,4	2	0,5	1	7,5
34	0,1	0,5	1	0,5	1	8,5
35	0,2	0,4	1,5	0,5	0,5	9,5
36	0,3	0,3	1,5	0,5	0,9	6,5
37	0,2	0,3	1,5	0,5	1	9
38	0,3	0,3	2	0,5	1	9
39	0,2	0,5	2	0,5	0,8	5,5
40	0,3	0,2	1,5	0,5	0,6	9

### 2. Mesures de Pétiole

**Tableau 21: Mesures histologique du pétiole de *Ruta chalepensis***

Les coupes	Les tissus (µm)				
	L'épiderme	Parenchyme	Phloème	Xylème	Moelle
1	0.1	2.5	0.5	1	7.5
2	0.1	3.5	0.7	1	8.5
3	0.2	3.5	0.5	1	8
4	0.2	2.5	0.6	1	8
5	0.3	3.1	0.5	1	6
6	0.3	2.5	0.5	1	5
7	0.2	2.6	0.5	1.5	5
8	0.3	3.5	0.5	1.8	8
9	0.2	2.5	0.6	1	5
10	0.2	2	1	2	5
11	0.1	3.5	0.5	1	5.5

### CHAPITRE III : ÉTUDE HISTOLOGIQUE

---

12	0.3	3	0.5	1	7.2
13	0.1	2	1	2	5.5
14	0.1	2.5	0.5	1	5.5
15	0.1	3.5	0.5	1	7.5
16	0.1	2.5	1	2	5.5
17	0.1	3	1	0.5	7.5
18	0.2	2.5	0.7	1.5	6.5
19	0.2	3.5	0.5	1	8
20	0.3	2.5	0.5	1	5.5
21	0.2	3.5	1	2	6
22	0.1	2	0.5	1	7.2
23	0.1	3.5	0.5	1	5.5
24	0.1	3	0.5	1	6.5
25	0.3	2.5	1	2	8
26	0.1	2.5	0.5	1	5.5
27	0.1	2.1	1.2	2	7
28	0.1	3.5	1	2	7
29	0.1	3.5	0.5	1.4	5.5
30	0.2	3.4	0.5	1	5.5
31	0.1	3	0.5	1.2	7
32	0.2	3	1	1.6	8
33	0.2	3.5	1	2	6
34	0.1	2.1	0.5	1	7.4
35	0.3	2.5	0.5	1.8	8
36	0.1	2.5	1	0.5	7.5
37	0.3	3	0.5	1	8
38	0.1	3	0.5	1.2	6.5
39	0.1	3.5	0.5	1	7.5
40	0.1	2.4	0.5	1	7

## 3. Mesures de la racine

**Tableau 22: Mesures histologique de la racine de *Ruta chalepensis***

Les coupes	Les tissus (µm)				
	L'épiderme	Parenchyme	Phloème	Xylème	Moelle
1	0,1	1.5	0.5	4	1.5
2	0,2	1	0.5	4.25	1.5
3	0.2	1	0.5	5	1.5
4	0.2	1.5	0.7	5	1.5
5	0.3	1.5	0.6	5	0.5
6	0.1	1.5	0.4	5	1
7	0.1	0.5	0.7	5	1
8	0.2	1	0.5	5	1.5
9	0.3	2	0.5	5	1.7
10	0.1	1	0.5	4.25	1
11	0.2	1	0.7	5	1.2
12	0.2	2	0.8	4.25	1.6
13	0.2	2	0.7	5.5	1.1
14	0.1	1	0.6	5.5	1.5
15	0.2	0.5	0.5	6.5	1
16	0.2	1	0.5	5.25	1.4
17	0.1	1.5	0.5	5	1.5
18	0.3	0.5	0.5	5.25	1
19	0.3	1	0.6	4.25	1.3
20	0.2	1.5	0.5	5.5	1.5
21	0.1	1.5	0.6	5.25	1
22	0.1	1.5	0.5	6.5	1
23	0.2	1	0.7	5	1
24	0.1	1	0.5	4.25	0.5
25	0.3	1.5	0.5	5	0.7
26	0.3	1	0.4	5	1

### CHAPITRE III : ÉTUDE HISTOLOGIQUE

---

27	0.2	1.5	0.5	6.5	1
28	0.1	1	0.5	4	1.2
29	0.1	1.5	0.5	4	0.5
30	0.2	1.5	0.7	5.25	1
31	0.3	0.5	0.5	4	1
32	0.2	1.5	0.8	5.25	0.5
33	0.1	1.5	0.5	5	0.5
34	0.1	1.5	0.6	5	0.5
35	0.1	1	1	6.5	0.5
36	0.2	1	0.5	4.25	0.7
37	0.1	1	0.5	4.25	1
38	0.1	2	0.6	5	1.5
39	0.1	2	0.5	5	1.5
40	0.2	1.3	0.7	4.25	1

### 2.1. Histogrammes

Les résultats de l'étude histométrique sont représentés sous forme d'histogramme dans le but de faire une comparaison entre les tissus des différents coupes anatomiques des organes végétatifs (tige, racine et pétiole)

#### 1. La tige :

Tableau 23: Moyennes histométriques de la tige de *Ruta chalepensis*

Les tissus	Épiderme	Parenchyme palissadique	Parenchyme	Phloème	Xylème	Moelle
Moyenne Histométrique ( $\mu\text{m}$ )	0.2	0.4	1.6	0.6	0.9	8.1

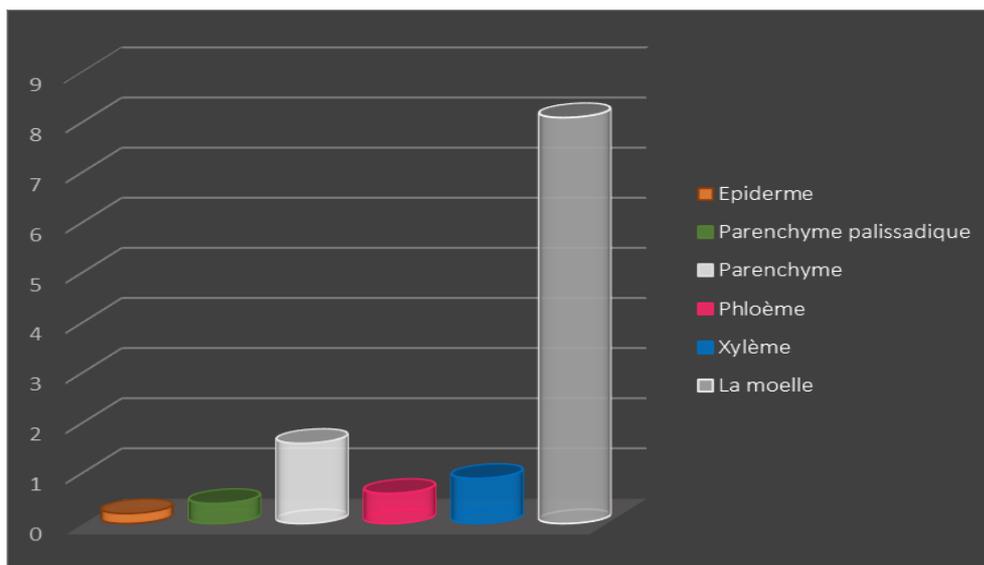


Figure 39 : Représentation graphique des moyennes histométriques de la tige

L'Histogramme (figure 39) montre une comparaison entre les moyennes des mesures histométriques de la tige de *Ruta chalepensis*, dont on remarque que la moelle (parenchyme de remplissage) est important par rapport aux autres tissus, vient en seconde position le parenchyme ensuite l'ensemble de (xylème -phloème), après le parenchyme palissadique et au dernier l'épiderme avec une couche très fine.

### 2. Le pétiole :

Tableau 24: Moyennes histométriques de Pétiole de *Ruta chalepensis*

Les tissus	Épiderme	Parenchyme	Phloème	Xylème	La moelle
Moyenne histométrique( $\mu\text{m}$ )	0.2	2.9	0.6	1.8	6.7

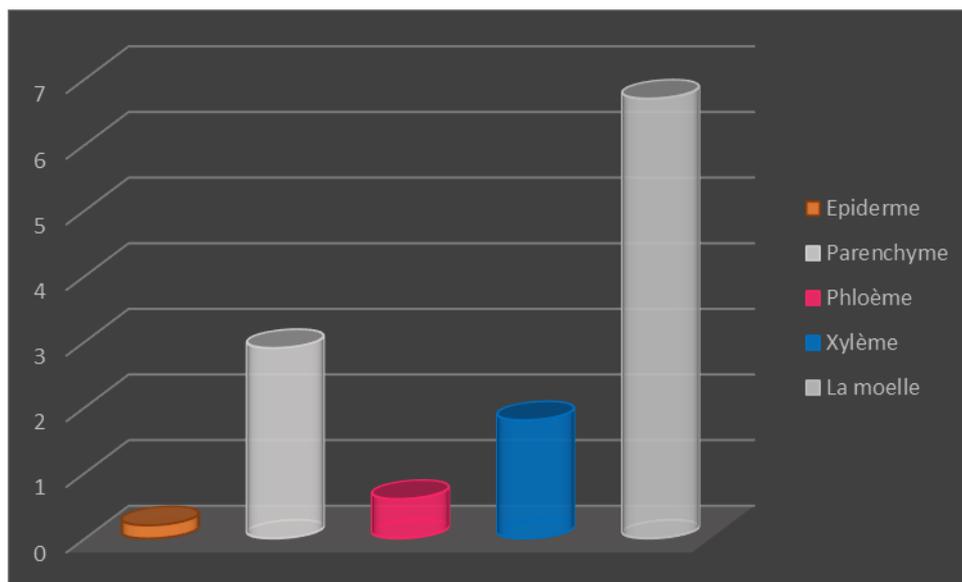


Figure 40 : Représentation graphique des moyennes histométriques de Pétiole

En analysant l'histogramme (figure 40), des moyennes histométriques de Pétiole de *Ruta chalepensis*, on s'aperçoit que la moelle est la plus abondante vient au seconde le parenchyme suivie par l'ensemble (Xylème-Phloème) et au dernier la zone épidermique qui est la plus faible.

### 3. La racine :

Tableau 25: Moyennes des mesures histométriques de la racine de *Ruta chalepensis*

Les tissus	Épiderme	Parenchyme	Phloème	Xylème	La moelle
Moyenne histométrique( $\mu\text{m}$ )	0.2	1.2	0.6	4.9	1

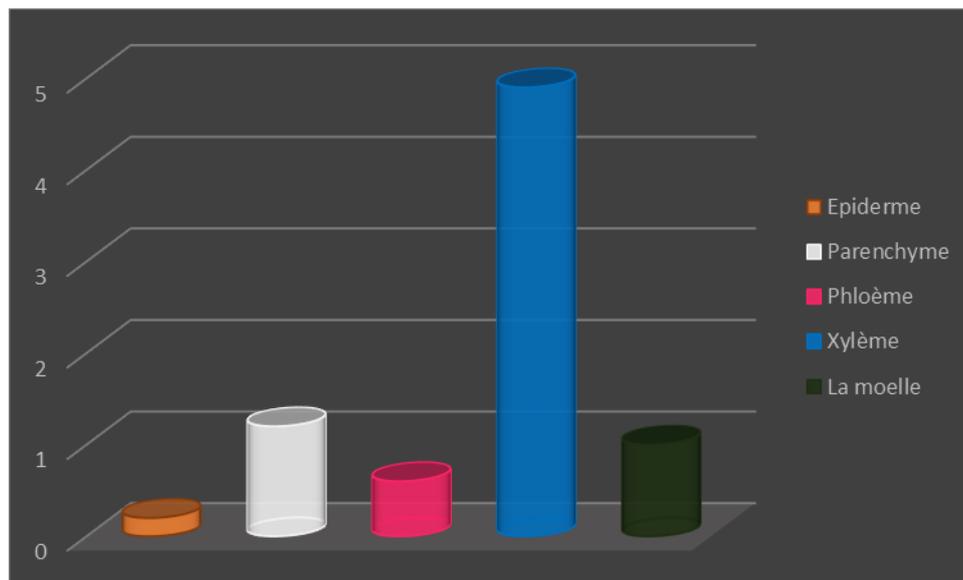


Figure 41 : Représentation graphique des moyennes histométriques de la racine

D'après l'histogramme (figure 41) des Moyennes histométriques de la racine de la plante, On remarque que le Xylème est le tissu le plus abondant, vient au seconde le parenchyme, puis la moelle, ensuite le Phloème et enfin l'épiderme au dernier .

### 1.3.4. Discussion

Suite aux résultats histologique obtenue, et l'analyse des différents tissus concerné de cette étude, nous avons remarqué d'une part qu'il s'agit presque des même tissus au niveau des 3 organes (tige, pétiole et racine) , d'autre part nous avons constaté qu'il y a une différence importante dans les mesures ou l'épaisseur des tissus d'un organe à l'autre .

Pour la tige et le pétiole l'ensemble (xylème et phloème) sont associés l'un à côté de l'autre vue que ce sont des tissus conducteurs et qu'ils assurent la même fonction, l'épiderme est représenté par une mince couche chez tous les organes vue leur rôle de protection, le parenchyme de remplissage occupe un espace très importante au niveau de la tige et de Pétiole contrairement à la racine, où il est très réduit.

Pour la racine, nous avons remarqué que l'ensemble de xylème-phloème devient plus important parce qu'ils contribuent au développement de la plante et assurent sa résistance face aux actions anthropiques et au stress hydrique (**DOUZET, 2007**).

### Conclusion

L'étude histologique effectuer aux niveaux de la tige, racine et pétiole de *Ruta chalepensis* nous a permet de déterminer les différents tissus constituant la plante et leurs importances.

La présence de l'épiderme au niveau de ces organes assure leur protection. Le parenchyme de remplissage représente le tissu le plus abondant dans la tige et le pétiole à cause de leur rôle de stockage et d'assimilation, ainsi que la présence de l'ensemble xylème et phloème dans ces organe se justifié par leur importance de transport des nutriments pour la plante.

# Chapitre V

## Étude phytochimique

### Introduction

À l'heure actuelle, les maladies rhumatismales sont devenues de nouveaux défis de santé publique. Ces maladies touchent de plus en plus des personnes âgées. Partout dans le monde (**MARILLER, 2002**) et notamment en Algérie, une grande partie de la population peut souffrir de telles maladies (**LAOUAMRI et al., 2008**). Selon la « **LIGUE SUISSE CONTRE LES RHUMATISMES** » créée en **1958**, le terme « rhumatisme » est un terme générique qui couvre 200 maladies ayant des causes, des évolutions et des symptômes différents. Ils ont en commun d'attaquer principalement le système musculo-squelettique, c'est-à-dire les parties molles telles que les articulations, la colonne vertébrale, les os et les muscles...etc. Les rhumatismes sont souvent considérés comme des maladies des personnes âgées. En particulier, les rhumatismes inflammatoires chroniques peuvent survenir à tout âge et touchent souvent les jeunes, les enfants et même les nourrissons, comme l'arthrite juvénile idiopathique.

Les affections rhumatismales peuvent être classées comme suit: les affections dégénératives (l'arthrose), les rhumatismes inflammatoires chroniques (polyarthrite rhumatoïde, les spondylarthropathies), les rhumatismes métabolique (la goutte), les rhumatismes osseuse(ostéoporose) (**COLEBATC H et al ., 2013**).

Les causes des maladies rhumatoïde ne sont pas spécifiques, certaines peuvent résulter d'un dysfonctionnement de système immunitaire supposé nous défendre, il attaque aux articulations et les détruit, conduisant à une inflammation et des lésions tissulaires tels que ( l'intervention des Interleukin-6 dans la polyarthrite rhumatoïdes ) (**BELABEDDOU & MIR, 2019**).

Les données épidémiologiques sur les rhumatismes sont peu disponibles . Quelques données obtenue de la « **FONDATION ARTHRITIS** » fondée en **1989**. Selon les dernières estimations entre 2012 et 2016, les rhumatismes touchent près de 1,3 milliard (18,0%) de la population mondiale. On estime qu'un tiers des personnes de tous âges sont touchés à un moment ou à un autre de leur vie. En Europe, environ un quart des personnes sont atteintes de maladies rhumatismales et musculo-squelettique, représente plus de 120 millions de personnes, ce qui en fait le continent le plus touché par les rhumatismes dans le monde.

Le rhumatisme est plus fréquent chez les hommes (25 à 30%), alors que l'arthrose, dont 3 millions d'Algériens sont atteints et touchant surtout les personnes âgées de 40 ans et

plus, est plus répandue chez les femmes et peut développer des complications graves en l'absence de diagnostic précoce. ( **KOURTA, 2007**).

Les symptômes les plus fréquents des rhumatismes varient selon le type de maladie en cause, mais il existe toujours trois symptômes : des douleurs articulaires (mains, genoux, hanches, dos et cou), gonflement et raideur des articulations, surtout le matin. Les articulations deviennent plus souples au fur et à mesure qu'on les bougent au cours de la journée (limitation des mouvements) (**BELABEDDOU & MIR, 2019**). Cette douleur est chronique dans de nombreux cas (dure plus de 6 semaines) ,elle provoque des troubles fonctionnels et de déformation qui peuvent même entraîné un handicap (**MARILLER, 2002**),qui se traduit par une détérioration de la qualité de vie du patient.(**NZAMBI, 2013**).

Le méthotrexate est actuellement le traitement de première ligne des maladies rhumatismales. Selon OMS « Organisation mondial de Santé » , De nombreuses recherches sont consacrées aux causes et au traitement des maladies rhumatismales. De nouvelles molécules tels le sarilumab, le sirukumab et l'olokizumab inhibant la voie de l'IL-6 (agents responsables des maladies rhumatismales) , sont également en cours de validation (**CANDIL & ZUFFEREY, 2017**). Dans ce cas-là, plus de recherches sont nécessaires sur les façons d'amélioré la situation épidémiologique.

Dans ce contexte notre travail est consacré à tester In silico l'inhibition de L'interleukine 6 (IL-6), une cytokine de la phase aiguë de l'inflammation impliqué dans les maladies rhumatismales (**CANDIL & ZUFFEREY, 2017**) par des molécules issues d'une plante médicinale miracle nommé *Ruta chalepensis* .C'est une espèce spontanée, largement répandue en Afrique du nord, particulièrement en Algérie (**MERGHACHE et al.,2009**). On la rencontre fréquemment dans les rocailles, pelouses et coteaux et aussi cultivée dans les jardins (**BENISTON,1984**). Elle est très utilisée dans la médecine traditionnelle algérienne (**MERGHACHE et al.,2009**). Elle est employé comme analgésique, antipyrétique, antirhumatismale et pour le traitement de l'arthrite, désordre menstruels et fièvre, ainsi qu'elle est utilisé pour l'hystérie, l'épilepsie, les vertiges, la colique, les intoxication, le mal de tête , les maladies de la peau, l'infection de l'œil et des oreilles (**BELLAKHDAR, 1997**) ;(**SAID et al ., 2002**) ; (**IAUK et al.,2004**).

Des investigations pharmacologiques ont montré que l'extrait éthanoïque de la partie aérienne de *Ruta chalepensis* L possède une activité anti-inflammatoire utilisé comme un traitement contre le rhumatisme (**MANSOUR et al.,1990**) ; (**Perry, 1980**) ; (**El-Tawil, 1983**);

(AGEEL *et al.*, 1987). D'autre étude montre que La composition chimique des huiles essentielles de *Ruta chalepensis* varie avec le lieu de récolte. Il a été rapporté que le 2-undécanone et , 2-nonanone sont les constituants majoritaires de l'huile essentielle de *Ruta chalepensis* de l'Algérie occidentale (MERGHACHE *et al.*.,2009).

Les objectifs de cette étude consistent à établir une relation structure-activité des principes actifs de *Ruta chalepensis* : 2-acetoxytridecane ; 2-tetradecanone ; 2-Tridecanone ; 2-Undecanone ; Quercétine ; 2-Dodecanone et 2-Nonanone Pour bloquer l'activité enzymatique de l'interleukine 6. Nous avons également comparé nos résultats avec 4 médicaments utilisés pour traiter les rhumatismes inflammatoires (méthotrexate ; tofacitinib ; Solupred et corticoïdes). Dans ce travail, nous l'utiliserons comme témoignage de notre discussion des résultats pour produire d'autres inhibiteurs qui peuvent également bloquer l'activité de l'enzyme (IL-6) et d'être utilisés comme traitement potentiel des rhumatismes. À cet effet, des études d'amarrage moléculaire ont été utilisées pour tester les types d'interactions entre les résidus du site actif et le principe actif composé de rue avec (IL-6) et le calcul de l'énergie libre de liaison (S-score, kcal/ mole) .

### 1. Matériels et méthodes

#### 1.1. Matériels

##### 1.1.1. Généralité sur les enzymes et les inhibiteurs

Les enzymes sont des catalyseurs biologiques de nature protéique produit par le métabolisme des êtres vivants ,ils augmentent la vitesse d'une réaction chimique ou biologique sans subir aucune transformation au niveau de leurs structures initiales. (MAAMRA & MAISSA, 2018)

L'enzyme développe un site actif sous forme d'une cavité où se fixe le substrat et se transforme en produit sous l'action de l'enzyme.

L'inhibiteur est une molécule qui provoque la réduction de l'activité de l'enzyme en formant un complexe avec ce dernier (inhibiteur-enzyme).

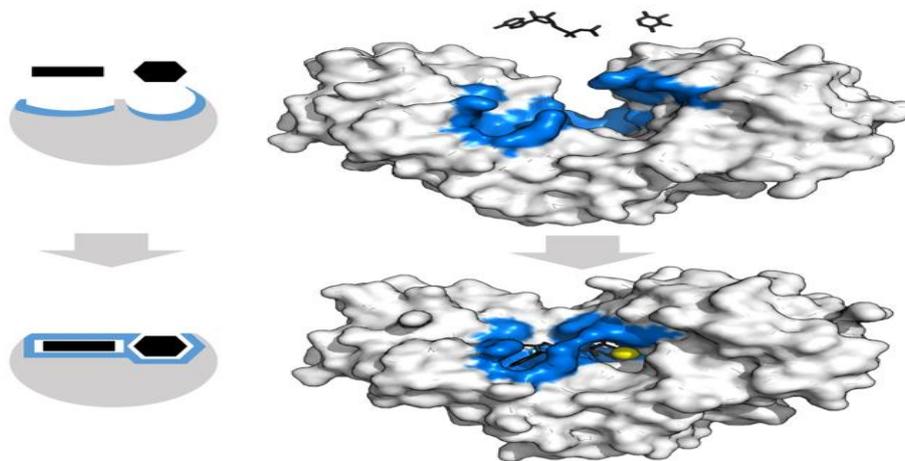


Figure 42 : schéma de formation de complexe inhibiteur-enzyme  
[<https://www.wikiwand.com/fr/Enzyme> ]

### 1.1.2. Présentation de la protéine Interleukin-6 ( Human IL-6)

L'IL-6 appartient à la famille des cytokines qui représentent à leur tour un groupe diversifié de glycoprotéines de faible poids moléculaire , comparables aux hormones et aux facteurs de croissance qui agissent comme des médiateurs et régulateurs des processus immunitaires. (TANIGUCHI, 1995).

L'interleukine-6 (IL-6) est une cytokine pro-inflammatoire multifonctionnelle présente naturellement dans l'organisme (ERIC *et al.*, 2010), produite par des types cellulaires très variés incluant les monocytes, les cellules T, les cellules B, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les adipocytes et quelques cellules tumorales (HIRANO *et al.*, 1986). Elle agit sur les cellules en se fixant sur un récepteur spécifique soluble ou membranaire, ce qui déclenche une cascade de signalisation intracellulaire. Ce processus est à l'origine de l'activation de certains gènes, et in fine de la production de protéines aux propriétés diverses (notamment les protéines de la phase aigüe de l'inflammation). (ERIC *et al.* , 2010).

### 1.1.3. Présentation des ligands (inhibiteurs)

Ce sont des molécules possédant un site actif qui leur permettent de se lier à une autre molécule généralement de type protéique (enzyme ) jouant un rôle d'inhibiteur pour cette dernière en minimisant son activité ou sa réaction chimique.

Dans le cadre de notre étude nous avons étudié l'inhibition de la protéine Interleukin-6 par les ligands issus de l'huile essentielle de *Ruta chalepensis* plus des molécules de flavonoïdes et des alcaloïdes qui rentrent dans la composition chimique de la plante .

### a. Composition de L'huile essentiel de *Ruta chalepensis*

**Tableau 26: Composition chimique de l'huile essentiel de *Ruta chalepensis* (BOUGHENDJIOUA, 2019) ; (BOUROUIS & MERAZKA, 2018)**

N°	Composition	Pourcentage %
1	$\alpha$ - Pinène	0.9
<b>2</b>	<b>2-acetoxytridecane</b>	<b>8,75</b>
3	2-Decanone	0.26
<b>4</b>	<b>2-Dodecanone</b>	<b>4.03</b>
5	2-Nonanol	1.7
<b>6</b>	<b>2-Nonanone</b>	<b>26.86</b>
7	2-Octanone	0.59
<b>8</b>	<b>2-tetradecanone</b>	<b>2.13</b>
9	Camphène	0.45
<b>10</b>	<b>2-Undecanone</b>	<b>35.57</b>
11	3 $\beta$ -Pinène	0.55
12	Borneol	0.78
<b>13</b>	<b>2-Tridecanone</b>	<b>1.95</b>
14	Camphor	0.98
15	Ǵ-Terpinene	0.99
16	Limonene	0.29
17	Nonanal	0.54
18	Octyl acetate	0.97
19	1,8-Cineole	1.65

### b. Les principaux flavonoïdes et alcaloïdes de la plante *Ruta chalepensis*

Les différents composés chimiques présent dans la plante sont :

**1-Des alcaloïdes** : sont des substances naturelle retrouvées dans environ 20% des espèces végétales, azotées et basiques (FACCHINI, 2001 ) ( VERCAUTEREN, 2012).

*Ruta chalepensis* est une source riche en plusieurs alcaloïdes (EL SAYED *et al.*,2000), avec une teneur moyenne de **0,4 à 1,4%** d'alcaloïdes , principalement :

\_ Les quinoline alcaloïdes : Graveoline (rutamine) et graveolineine (ANTON *et al.*, 2009).

\_ Les Furoquinoline alcaloïdes : Skimmianine, gamma-fagarine, dictamnine, kokusaginine, pteleine

\_ Quinazoline alcaloïdes : comme l'arborine (TOUNSI *et al.*, 2011)

**2-Des flavonoïdes** : sont un groupe de composés polyphénoliques produits naturellement par les plantes et que l'on retrouve surtout dans les (fruits et légumes) (REN *et al.*, 2003). *Ruta chalepensis* produit majoritairement un flavonoïde qui est la rutine (2-5%): Toutes les parties de la plante renferment ce glucoside qui est aussi appelé « vitamine P » isomère de la Quercétine (ATTOU, 2011).

#### 1.1.4. Présentation de Matériels informatiques

Pour poursuivre cette étude nous avons utilisé le matériel informatique suivants :

##### a. Ordinateur portable (PC)

Nous avons utilisé un micro-ordinateur avec les capacités suivantes :

-une RAM de 4Go

-un processeur de Intel CORE i3

-un système d'exploitation Windows 10 professionnel 64 bits

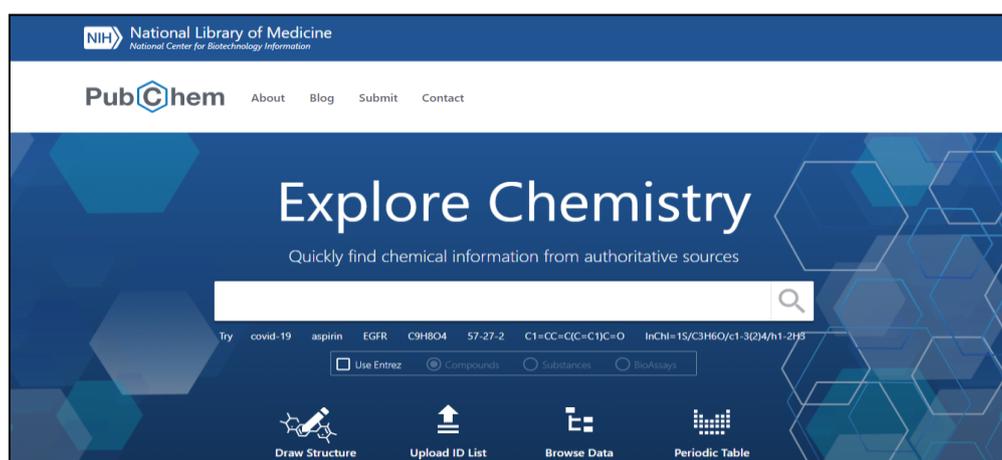
##### b. Banques des données

###### • PubChem

PubChem est une banque de données chimique ouverte aux National Institutes of Health (NIH), qui peut rechercher des substances chimiques par nom, formule moléculaire, structure et autres identifiants. Elle contient essentiellement de petites molécules, mais aussi des molécules plus grosses telles que des nucléotides, des glucides, des lipides, des peptides et des macromolécules chimiquement modifiées. Il recueille des informations sur les structures

chimiques, les identifiants, les propriétés chimiques et physiques, l'activité biologique, les brevets, la santé, la sécurité, les données de toxicité, etc. Depuis sa création en 2004, PubChem est devenue une source importante d'informations chimiques pour les scientifiques, les étudiants et le grand public. **Site web :** [<https://pubchemdocs.ncbi.nlm.nih.gov/about> ]

Pour entamer notre étude, cette banque de donnée nous a permis le téléchargement en extension « SDF 2D » les structures des ligands de *Ruta chalepensis*, ainsi que les ligands des médicaments de la comparaison.



**Figure 43 : interface de la banque des données PubChem**

- **RCSB**

RCSB (Research Collaboratory For Structural Bioinformatics) ou PDB (Protein Data Bank) Fondé en 1971 comme la 1<sup>ère</sup> ressource de données numériques d'accès ouvert dans toute la biologie et de la médecine Chronologie historique . C'est aujourd'hui une ressource mondiale de premier plan pour les données expérimentales au cœur de la découverte scientifique. Grâce à un portail d'information sur Internet et à des archives de données téléchargeables, le PDB permet d'accéder aux données de structure 3D de grandes molécules biologiques (protéines, ADN et ARN). Ce sont les molécules de la vie, présentes dans tous les organismes de la planète. **Site web :** [<https://www.rcsb.org/> ]

À partir de cette base de données nous sommes arrivés à télécharger la protéine étudiée (Interleukin-6) sous format « PDB ».

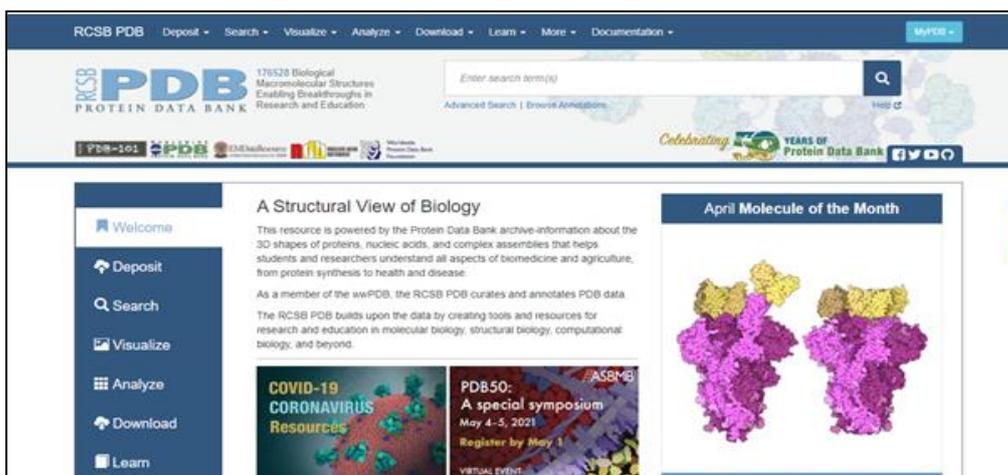


Figure 44 : Interface de banque des données RCSB

### c. Les logiciels

- ChemDraw Ultra

ChemDraw est un outil facile à manipuler qui permet le dessin des structures chimiques, il aide les chimistes à travailler plus efficacement, et à accéder plus rapidement aux informations clés pour plusieurs disciplines, de la chimie de spécialité à la découverte de médicaments pharmaceutiques.

Site web : [<https://library.columbia.edu> > ChemDraw 17 manual]

Ce logiciel nous a permis de convertir la structure de ligand qui a été téléchargée de la base des données PubChem sous format (SDF) 2D, en mode de fichier (.mol)

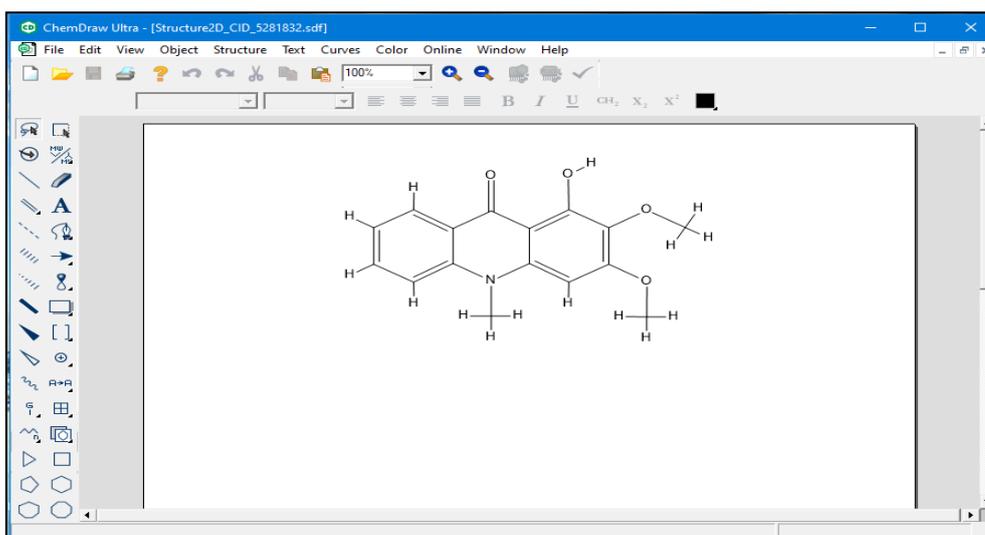
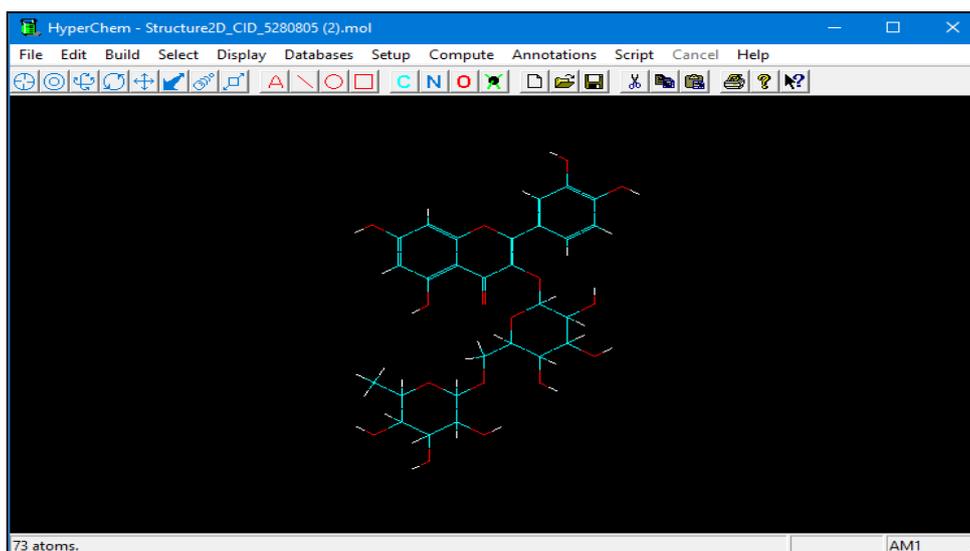


Figure 45 : interface de logiciel ChemDraw ultra 12

- **HyperChem Professional**

Hyperchem est un logiciel de modélisation moléculaire développé par Auto desk, et distribué par hyper cube, (Ontario, Canada). C'est un logiciel sophistiqué, qui est connu pour sa qualité, sa flexibilité et sa facilité d'usage. Unissant l'animation et la visualisation 3D, HyperChem peut faire des calculs de mécanique, de dynamique moléculaire et même quantique (DOUIDI,2017).Ce logiciel nous a permet de minimiser l'énergie des ligands téléchargés et les enregistrer en format (.mol) .



**Figure 46 : interface de logiciel HyperChem**

- **Molécular Operating Environment « MOE »**

Il s'agit d'un logiciel de découverte de médicaments qui intègre la visualisation, la modélisation, la simulation et le développement méthodologique. Il est utilisé dans la recherche pharmaceutique, biotechnologique et universitaire, il permet de dessiner des molécules et de les minimiser pour l'obtention des meilleures conformations pour le Docking de plusieurs ligands avec des protéine dans le site actif d'une manière successive (MOE, 2012). L'optimisation des ligands et l'étape de « Docking » ont été réalisées à partir de ce logiciel.

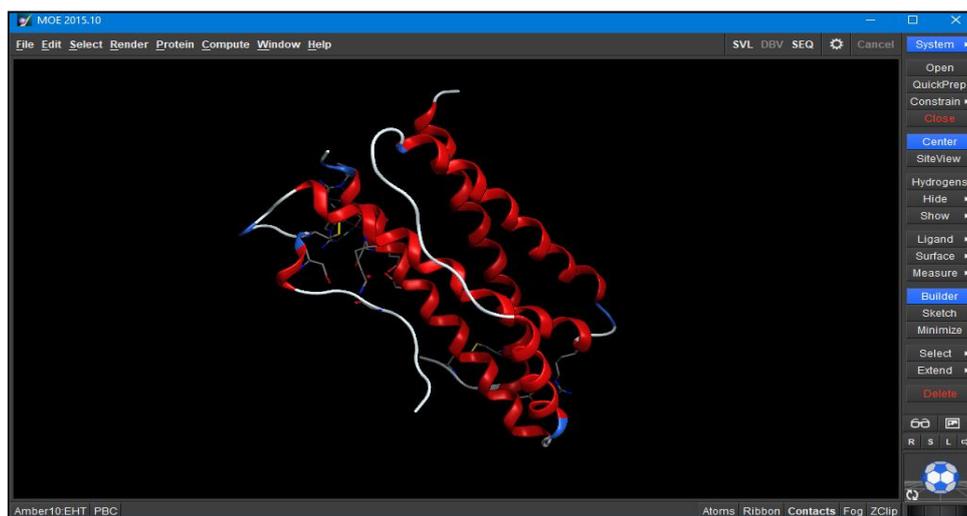


Figure 47 : interface de logiciel MOE

### d. Les serveurs en ligne

- **Swiss ADME**

C'est un logiciel en ligne qui rassemble 5 avantages (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion), (BENMADANI, 2019). Permet de calculer des descripteurs physico-chimiques ainsi que de prédire les paramètres ADME, les propriétés pharmacocinétiques, la nature druglike et la convivialité de la chimie médicinale d'une ou plusieurs petites molécules pour soutenir la découverte de médicaments.

Site web : [<http://www.swissadme.ch> ]

Figure 48 : Interface de serveur en ligne SwissADME

- **Swiss Target Prediction**

C'est un site en ligne à accès public, qui permet d'estimer les cibles macromoléculaires les plus probables d'une petite molécule, considéré bioactive comme les médicaments.

Site web : [ <http://www.swisstargetprediction.ch/> ].

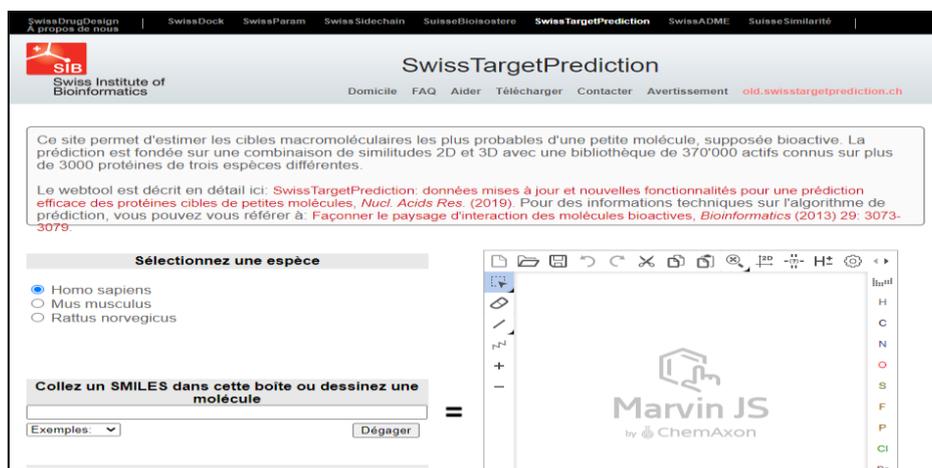


Figure 49 : interface de site Swiss Target Prediction

- **ADME Tlab**

une interface Web soutenu par CBDD Group , « Xiangya School of Pharmaceutical Sciences et Central South University » ,disponible gratuitement pour l'évaluation ADMET systématique des composés chimiques basée sur une base de données complète, comprenant 288 967 entrées.4 modules de fonction qui permettent aux utilisateurs d'effectuer une analyse Drug- likeness, et 31 Prédiction des ADMET. Site :[ <http://admet.scbdd.com/> ]

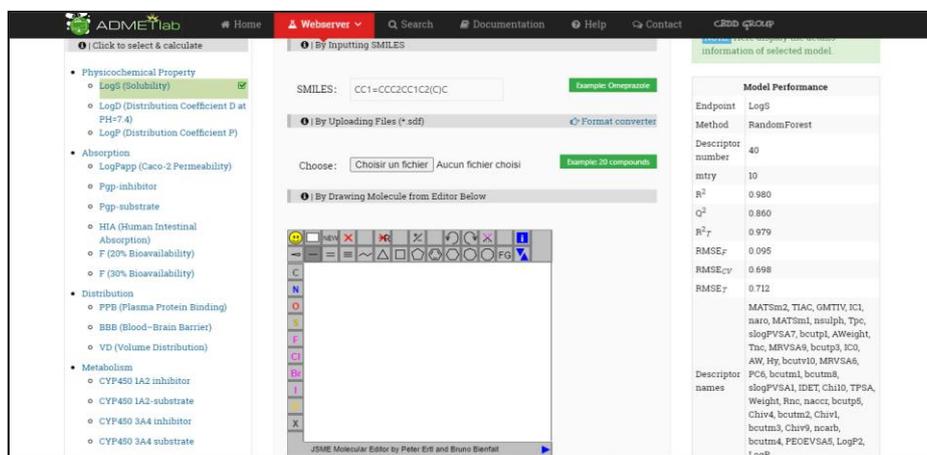


Figure 50 : interface du serveur en ligne ADMETlab

- **PASS-Way2Drug**

PASS est un serveur en ligne à accès gratuit en inscrivant via un compte email. C'est un logiciel qui peut prédire plus de 4000 types d'activité biologique dont les effets pharmacologiques, mécanismes d'action, effets toxiques et indésirables, interactions avec les enzymes métaboliques et les transporteurs, l'influence sur l'expression des gènes, etc.

Afin d'obtenir une carte d'activité biologique attendue de votre composé, seule la formule développée est requise ; ainsi, la prédiction est possible même pour une structure virtuelle conçue en ordinateur mais pas encore synthétisée.

Site web : [<http://way2drug.com/PassOnline/predict.php>]



**Figure 51 : Interface de Serveur en ligne PASS-Way2Drug**

- **OSIRIS property Explorer**

OSIRIS Property Explorer vous permet de schématiser des structures chimiques et de calculer de façon instantané diverses propriétés liées au médicament lorsque la structure est valide. Évaluez les résultats de prédiction et codez-les par couleur. En rouge, il montre les caractéristiques d'une forte mutagénicité ou d'une malabsorption intestinale et d'autres effets secondaires. Le vert indique le comportement de conformité aux médicaments.

Site web : [[http://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/Property\\_explorer](http://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/Property_explorer)]



Figure 52 : interface de serveur en ligne OSIRIS property Explorer

- RS Web Predictor

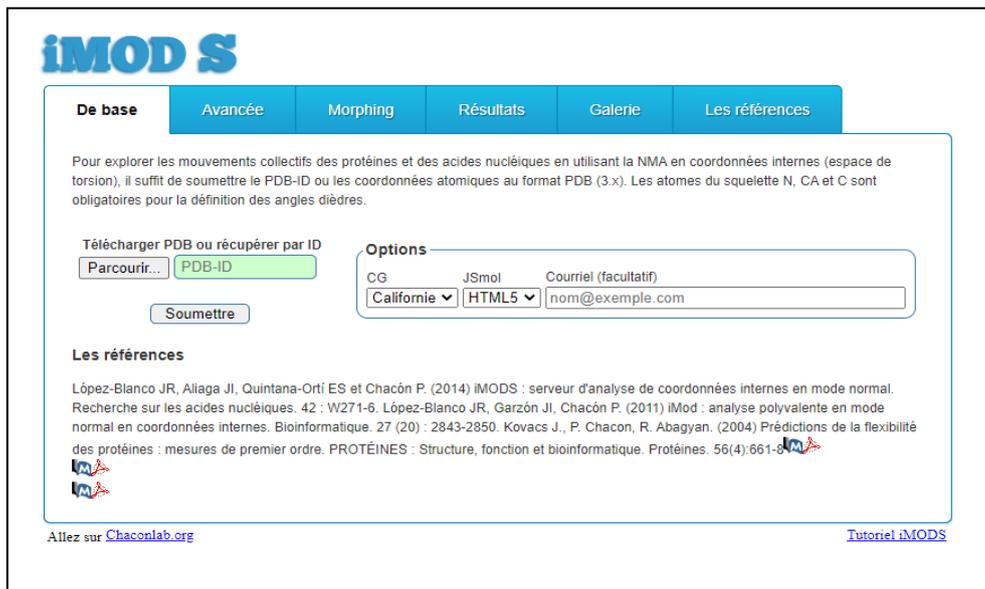
(RS-WebPredictor) est un serveur en ligne à accès gratuit utilisé pour la prédiction des sites du métabolisme médié par le cytochrome P450 (CYP) spécifique aux isozymes (SOM) sur des molécules de type médicament. Les isozymes CYP 2C9, 2D6 et 3A4 et CYP 1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C19 et 2E1 peuvent être prédites. RS-WebPredictor est le premier serveur librement accessible qui peut prédire la sélectivité régionale des six derniers isozymes. (ZARETZKI *et al.*, 2013).



Figure 53 : Interface de serveur en ligne RS Web Predictor

- **Serveur iMODS**

iMODS est un serveur en ligne qui facilite l'exploration de tels modèles et génère des voies de transition viables entre deux structures homologues, même pour les grosses molécules. L'analyse des vibrations, l'animation de mouvement et les trajectoires de déformation peuvent être facilement effectuées à différentes échelles de résolution de manière presque interactive. (JOSÉ R *et al.*, 2014).



**Figure 54 :Interface de serveur en ligne iMODS**

### 1.2. Méthode de Travail

Actuellement, la recherche de nouveaux composés chimiques est liée à une étude *In silico* (en simulation informatique établie par modélisation moléculaire, pour objectif d'évaluer les propriétés chimiques et la formation des modèles en 2 ou 3 dimensions). De plus, la modélisation est basée sur l'application des méthodes de calculs et des méthodes théoriques qui permettent de gagner le temps, l'argent et avoir un résultat aussi efficace avec le même effet (FAYET & GUILLAUME, 2010) ; (LOITTA & DENNIS, 1988).

#### 1.2.1. Méthodes de la modélisation moléculaire

La méthode de travail fondée sur la modélisation moléculaire qui se base essentiellement sur le « Docking moléculaire » suivie par des tests est présentée comme suit :

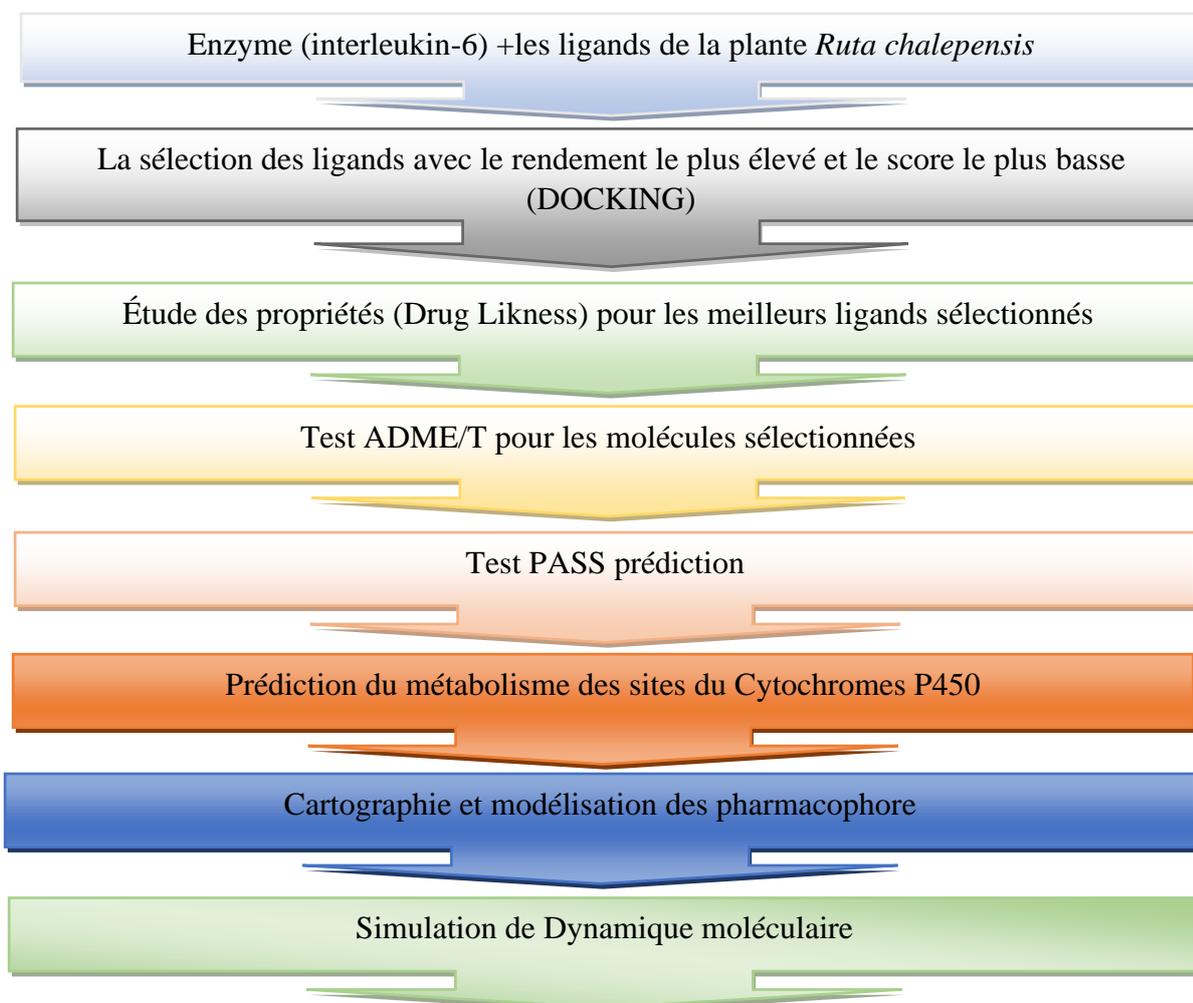


Figure 55 : Protocole de la modélisation moléculaire

### **1- Docking moléculaire**

Le Docking ou amarrage moléculaire, est une méthode qui permet de prédire l'orientation appropriée des complexes formés entre 2 molécules au niveau de site actif (enzyme-ligand) pour obtenir le complexe le plus stable, il est utilisé pour rechercher la molécule médicamenteuse cible pour réduire les tests expérimentaux (**BOUCHERIT, 2012**)

Le Docking moléculaire est basé sur 2 étapes :

- ✓ La première c'est le « Docking » qui consiste à la fixation d'un ligand à la cavité enzymatique de récepteur pour former un complexe stable et au même temps échantillonner les possibilités de conformations.
- ✓ La deuxième étape est le calcul de l'Energie de complexe et d'évaluer l'affinité entre le ligand et la protéine, en résultant un score des meilleures poses obtenue autant de Docking (**ARAULT, 2007**).

Le Docking moléculaire a été réalisé à l'aide de logiciel « MOE » en suivant le protocole suivant :

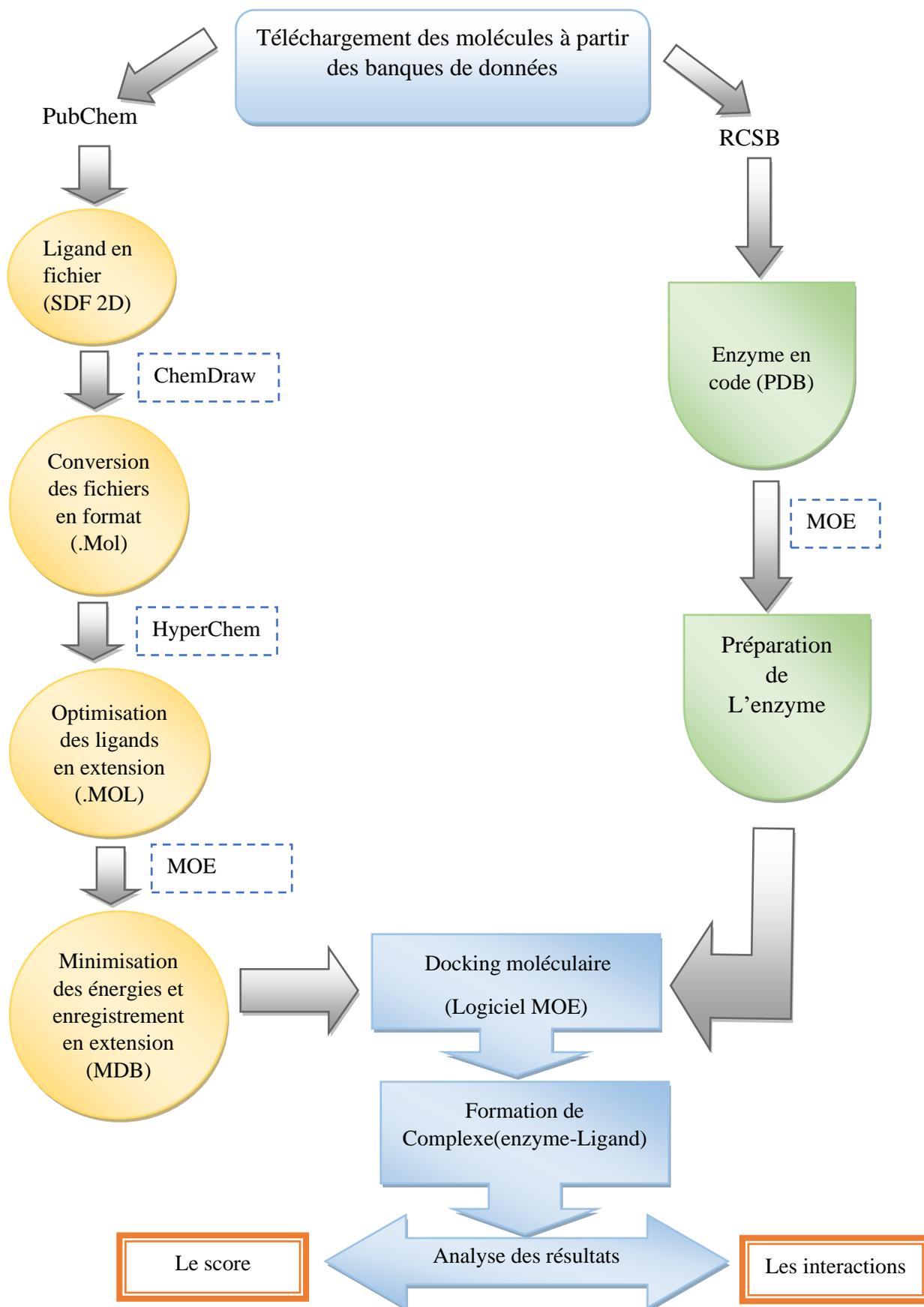


Figure 56 : Protocole de la préparation des molécule (Docking moléculaire)

### 2- Règle de Lipinski

La règle de Lipinski (également connue sous le nom de règle des 5) est conçue pour vérifier la disponibilité de l'absorption orale des composants. Elle exige que ces composés satisfassent à au moins 3 des 5 critères pour éviter leurs effets oraux nocifs immédiats (LIPINSKI, 2001).

### 3- Propriétés Drug Likeness

Druglikeness est une notion appliquée dans l'élaboration des médicaments pour déterminer la biodisponibilité d'une substance. Examiné par « SwissADME » et « OSIRIS Property Explorer ». Les propriétés « druglike » d'une molécule sont principalement La solubilité de la molécule par voie orale, poids moléculaire, nombre des donneurs et récepteurs d'hydrogène, indice conformité à un médicament.

### 4- Prédiction ADME/Toxicité

ADME est un mot abrégé qui signifie (Absorption, Distribution, Métabolisme et Excrétion), exécuter par le serveur en ligne « ADMETlab » dans le domaine de la pharmacocinétique et pharmacologie. Associé à des facteurs tels que la perméabilité membranaire (Caco-2), assimilation intestinale, perméabilité cutanée, l'inhibiteur de la glycoprotéine P, perméabilité de la barrière hémato-encéphalique... etc.

Site web : [ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00434/full> ]

### 5- Prédiction PASS et la prédiction P450 de site de métabolite

#### a. Prédiction PASS

PASS est une abréviation de notion (Prediction of Activity Spectra for Substances), a été réalisée par le serveur en ligne « PASS WayDrug » par l'écriture de « SMILES » des ligands obtenue à partir de banque des données « PubChem » dans le but d'obtenir les activités biologique ainsi que les effets néfastes et toxiques des molécules sélectionnées.

#### b. Prédiction P450

La détermination des site P450 du métabolisme a été réalisée par le serveur en ligne RS-Web Predictor à partir des « SMILES » obtenue de « PubChem »

### 6- Carte graphique des pharmacophores

Le pharmacophore est composé de la partie pharmacologiquement active de la molécule utilisée comme modèle. Par conséquent, un pharmacophore est une collection d'atomes actifs utilisés dans la conception de médicaments. Le pharmacophore est une représentation géométrique idéalisée, et seule la modélisation 3D peut être utilisée de manière optimale pour la création de nouveaux médicaments. Un pharmacophore est un groupe fonctionnels disposés dans un espace approprié pour garantir que le médicament se lie au récepteur et peut ainsi induire des réponses physiologiques. ( ABDELLI *et al.*, 2020).

### 7- Dynamique moléculaire

La simulation de dynamique moléculaire a été réalisée pour le ligand qui a été apparu comme meilleur parmi les autres molécules sélectionnées. Cette étude de la simulation dynamique de complexe a été réalisée par le serveur en ligne « iMODS ».

Les résultats des propriétés (ADME/Toxicité), la prédiction PASS, la prédiction P450 et l'étude de Target prédiction ont été obtenue en utilisant respectivement, le serveur SwissADME en ligne, le serveur PASS-Way2Drug, RS-WebPredictor et prédiction de cible suisse.

### 1.3. Résultats et Discussion

Notre travail est basé sur une étude In silico qui consiste à étudier les interactions entre les 19 inhibiteurs extrait de l'huile essentiel de *Ruta chalepensis* (Rutacées) ainsi que des molécules de flavonoïdes et d'alcaloïdes sur la protéine (Interleukin-6) responsable de la maladie de rhumatisme.

Dans le présent travail nous avons présenté les résultats des calculs et des tests établis.

#### 1- Préparation de la protéine

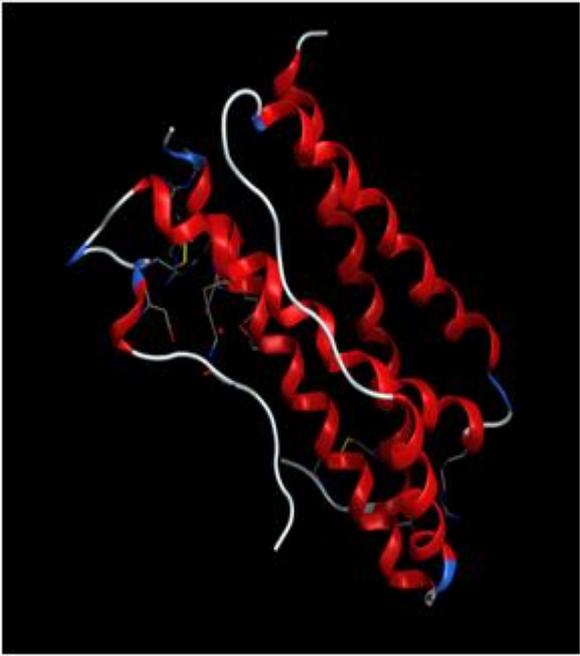
La préparation de la protéine qui fait l'objet de notre étude passe par différentes étapes :

- Téléchargement de la protéine à partir de la banque de donnée (RCSB) sous forme des fichiers en extension (PDB) et généralement avec une résolution de 1,5 et 2,5 Å qui est la plus approprié pour l'étude In silico.
- Importation de la protéine dans le logiciel (MOE) « Molecular Operating Environment »
- Suppression des molécules H<sub>2</sub>O et le ligand de co-cristallisation, et gardant une seule chaîne d'acide aminés.

- Exclusion des molécules d'hydrogène.
- Isolation de l'atome pour déterminer le site actif de la protéine.

L'utilisation du module « Site Finder » du logiciel « MOE » présente un outils de détection de la cavité enzymatique, ainsi d'identification des résidus formant le site actif le plus volumineux en acides aminés, qui présente le site le plus convenable pour l'interaction .

**Tableau 27: propriétés de la protéine Interleukine-6**

Données Cristallographiques (PDB)		Structure 3D (MOE)
Protéine	Interleukine-6	
PDB ID	1ALU	
Classification	Cytokine	
Méthode	X-Ray Diffraction	
Résolution	1,90 Å	
Nombre de chaînes	Une	
Longueur de séquence	186	
Ligand de référence	L(+)-Tartrique Acide	

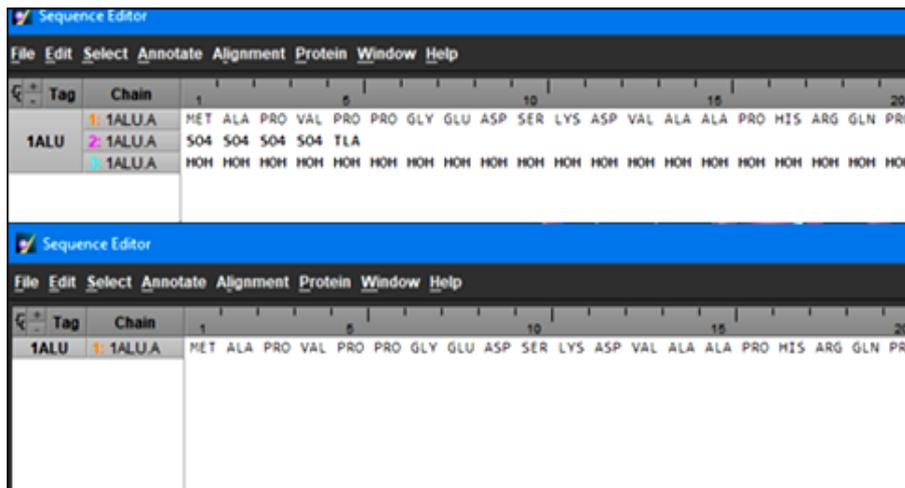


Figure 57 : Suppression des chaines

The figure shows a 'Site Finder' window with a table of active sites. The table has columns for Site, Size, PLB, Hyd, Side, and Residues. The data is as follows:

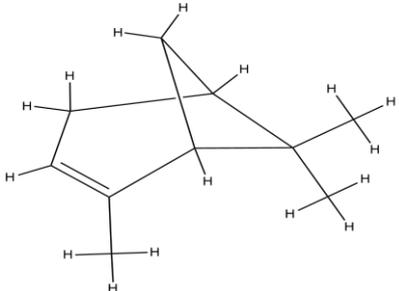
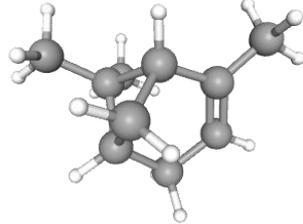
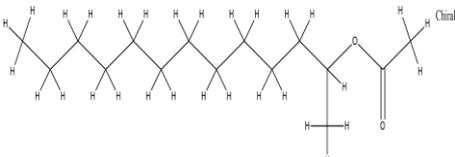
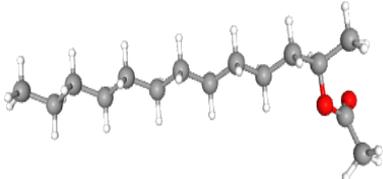
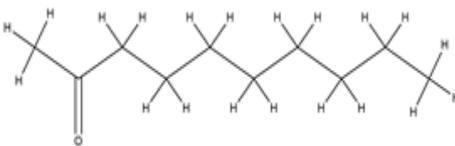
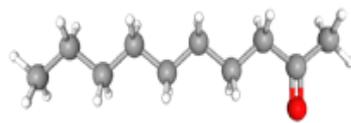
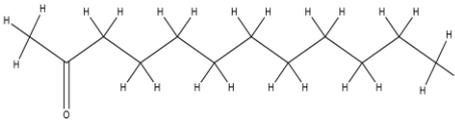
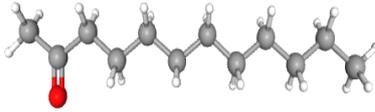
Site	Size	PLB	Hyd	Side	Residues
1	64	3.38	21	53	1:(GLU42 THR43 LYS46 SER47 TYR100 ASN103 ARG104 PHE105 GLU106 SE
2	31	0.10	19	26	1:(ARG30 LEU33 ASP34 ILE36 SER37 LYS171 GLN175 LEU178 ARG179)
3	30	0.01	18	27	1:(LEU62 ASN63 LEU64 PRO65 LYS66 MET67 PHE74 LEU165 SER169 GLU17
4	24	-0.07	13	19	1:(SER22 GLU23 ILE25 ASP26 LYS129 LEU178 LEU181 ARG182)
5	32	-0.09	20	34	1:(LEU92 GLU95 VAL96 LEU98 GLU99 GLN116 LYS120 THR138 PRO139 PRO
6	7	-0.14	3	10	1:(GLU172 GLN175 SER176 ARG179)
7	19	-0.21	10	12	1:(LEU92 GLN127 ALA130 LYS131 LEU133 ASP134 ALA135 ILE136 THR138
8	11	-0.39	3	17	1:(ARG40 CYS50 GLU51 HIS164 ARG168 LYS171)
9	6	-0.45	7	14	1:(CYS73 PHE74 GLN75 SER176 ARG179 ALA180)
10	17	-0.46	10	17	1:(LYS70 ASP71 THR82 VAL85 LYS86 THR89)
11	25	-0.48	10	19	1:(ASN63 LEU64 PRO65 LEU92 GLU93 VAL96 TYR97 PRO139 ASN144 LEU14
12	6	-0.53	11	14	1:(ARG24 LYS27 GLN28 TYR31 PHE125)
13	9	-0.67	5	18	1:(GLU99 GLN102 ASN103 ARG113 GLN116 MET117)

Figure 58 : Détermination de site actif de la protéine

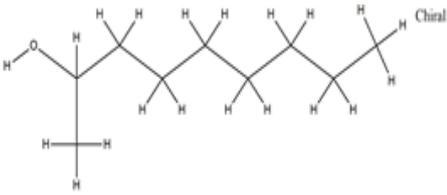
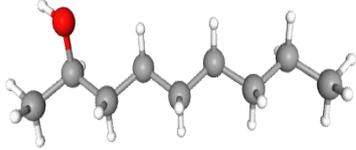
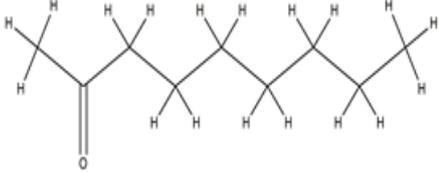
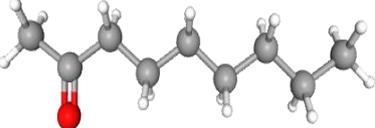
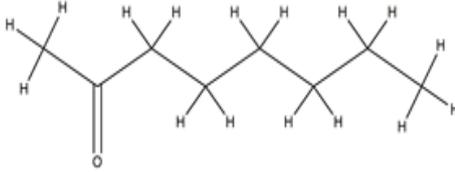
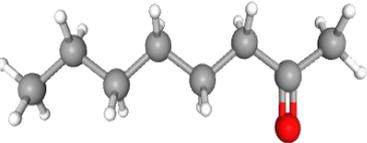
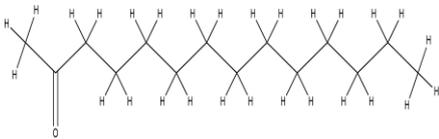
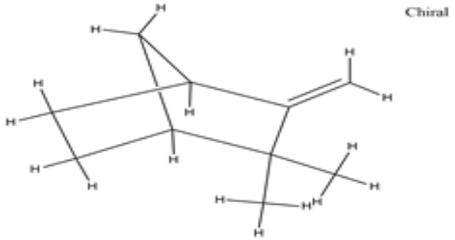
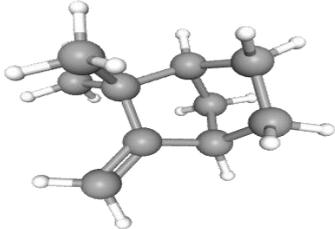
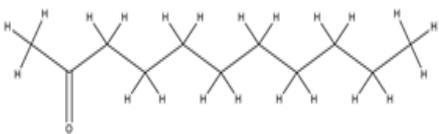
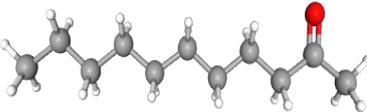
## 2- Préparation des ligands

À partir de la banque des données « PubChem » nous avons téléchargés les ligands de la plantes *Ruta chalepensis* en extension « SDF » en 2D puis nous les avons transformés en fichier « .MOL » à l'aide de logiciel « ChemDraw pro 12 ».et enfin nous les avons optimisé avec le logiciel « HyperChem » puis les enregistrant en format « .MOL »

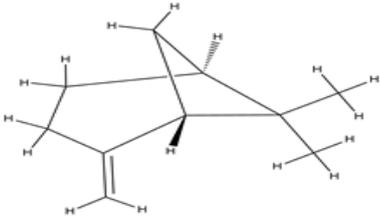
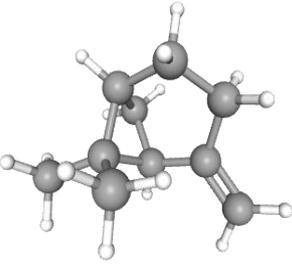
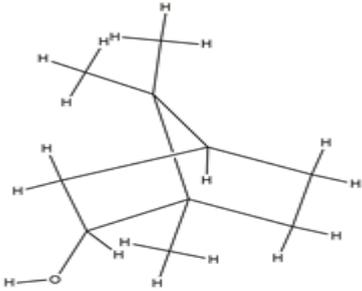
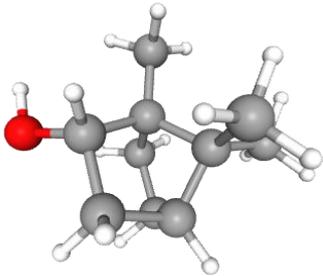
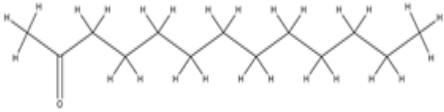
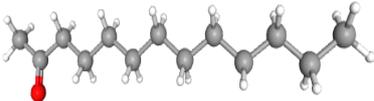
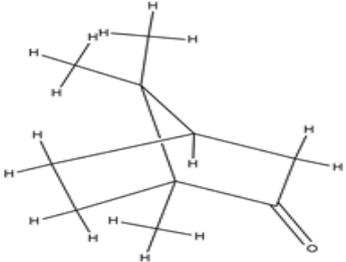
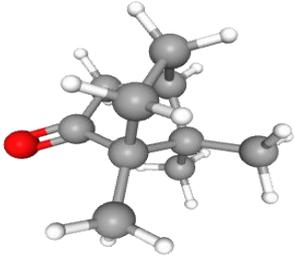
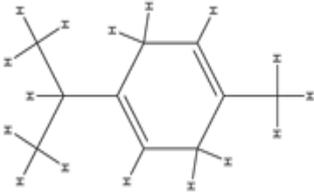
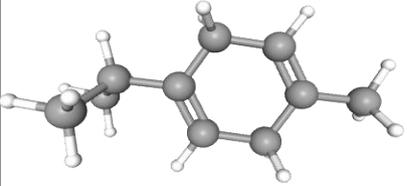
**Tableau 28: structure des ligands de la plante *Ruta chalepensis*.**

N°	Ligands	2D	3D
1	$\alpha$ - Pinene		
2	2-acetoxytridecane		
3	2-Decanone		
4	2-Dodecanone		

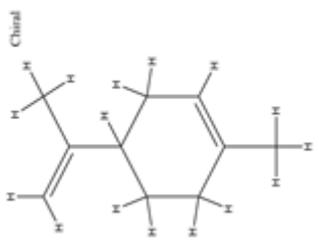
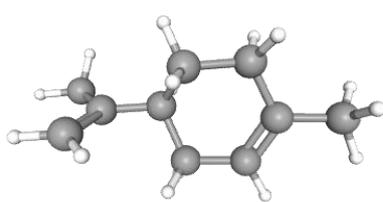
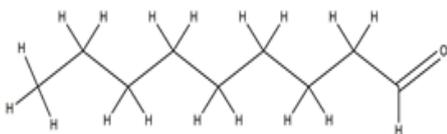
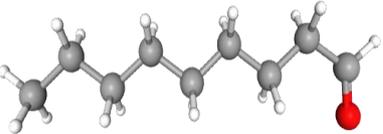
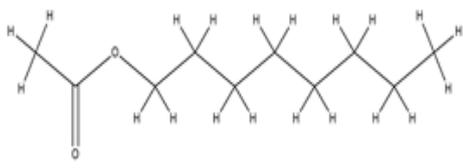
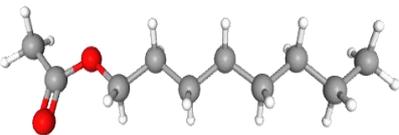
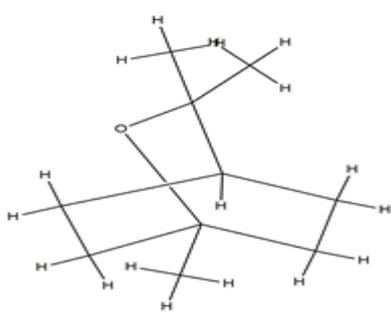
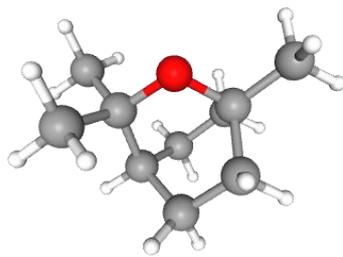
## CHAPITRE V : ÉTUDE PHYTOCHIMIQUE

5	2-Nonanol	 <p>Structural formula of 2-Nonanol, showing a nine-carbon chain with a hydroxyl group on the second carbon. The second carbon is labeled as "Chiral".</p>	 <p>Ball-and-stick model of 2-Nonanol, showing the spatial arrangement of atoms.</p>
6	2-Nonanone	 <p>Structural formula of 2-Nonanone, showing a nine-carbon chain with a ketone group on the second carbon.</p>	 <p>Ball-and-stick model of 2-Nonanone, showing the spatial arrangement of atoms.</p>
7	2-Octanone	 <p>Structural formula of 2-Octanone, showing an eight-carbon chain with a ketone group on the second carbon.</p>	 <p>Ball-and-stick model of 2-Octanone, showing the spatial arrangement of atoms.</p>
8	2-tetradécanone	 <p>Structural formula of 2-tetradécanone, showing a fourteen-carbon chain with a ketone group on the second carbon.</p>	 <p>Ball-and-stick model of 2-tetradécanone, showing the spatial arrangement of atoms.</p>
9	Camphène	 <p>Structural formula of Camphène, showing a bicyclic structure with a ketone group. The structure is labeled as "Chiral".</p>	 <p>Ball-and-stick model of Camphène, showing the spatial arrangement of atoms.</p>
10	2-Undécanone	 <p>Structural formula of 2-Undécanone, showing a eleven-carbon chain with a ketone group on the second carbon.</p>	 <p>Ball-and-stick model of 2-Undécanone, showing the spatial arrangement of atoms.</p>

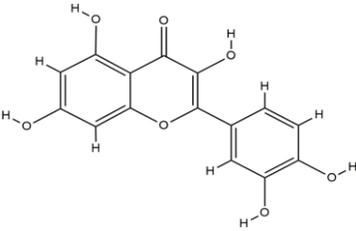
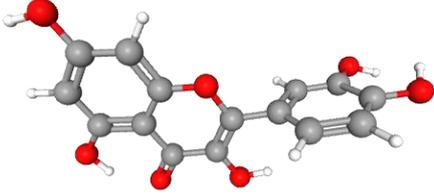
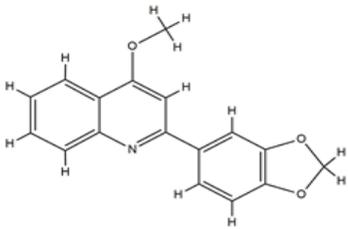
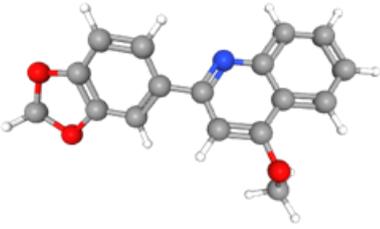
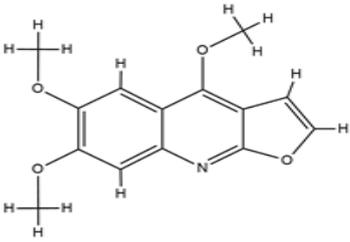
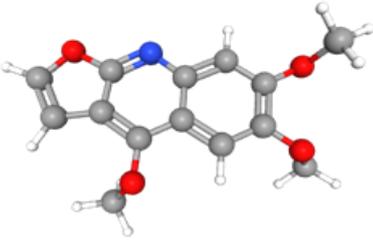
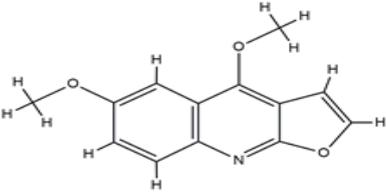
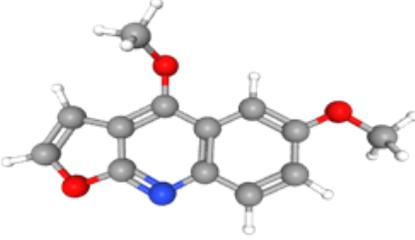
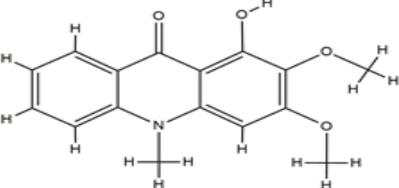
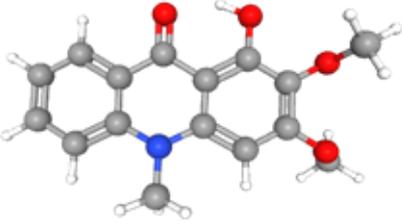
## CHAPITRE V : ÉTUDE PHYTOCHIMIQUE

11	3 $\beta$ -Pinene	 <p>Chiral</p>	
12	Borneol	 <p>Chiral</p>	
13	2-Tridecanone		
14	Camphor	 <p>Chiral</p>	
15	$\alpha$ -Terpinene		

## CHAPITRE V : ÉTUDE PHYTOCHIMIQUE

16	Limonene		
17	Nonanal		
18	Octyl acetate		
19	1,8-Cineole		

**Tableau 29: Structure des principaux Molécule des Flavonoïdes et d'alcaloïdes de *Ruta chalepensis***

	Molécules	Structure 2D	Structure 3D
Flavonoïdes	Quercétine		
Alcaloïdes	Gravéolinine		
	Kokusaginine		
	Pteleine		
	Arborinine		

### 1.3.1. Docking Moléculaire

Après la préparation des ligands de la plante et les molécules des flavonoïdes et des alcaloïdes, nous avons passé à l'étape de Docking moléculaire par le logiciel « MOE » pour but de la recherche du complexe (protéine-inhibiteur) le plus stable avec le score le plus basse.

Le positionnement de ces inhibiteur dans le site actif de l'enzyme, nécessite que le ligand soit flexible et l'enzyme soit rigide, ainsi une fois que le complexe ( enzyme-ligand) est formé, ce dernier prendra plusieurs poses pour saisir celle la plus stable et chaque pose va être enregistré avec un score dont la meilleure et celle avec le score le plus faible .Les différents complexe formées lors de Docking sont visualiser avec logiciel « MOE ».

#### 1- Complexe (Enzyme-Ligands de la plante )

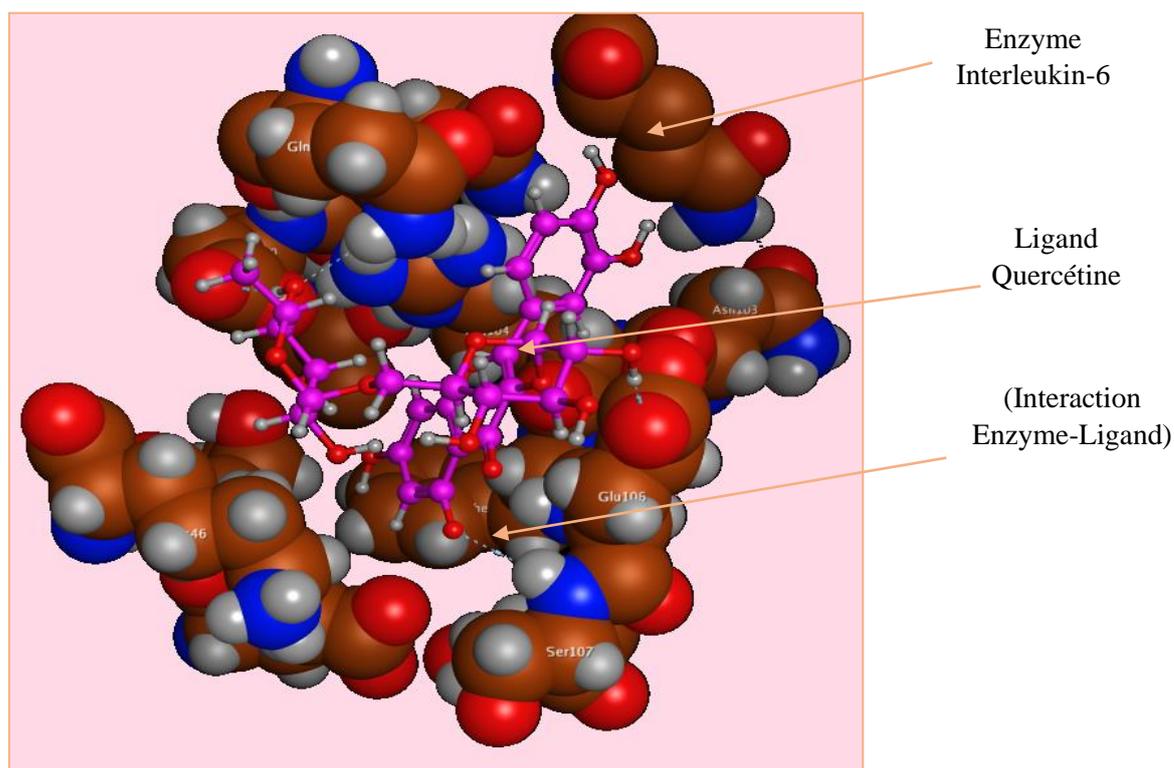
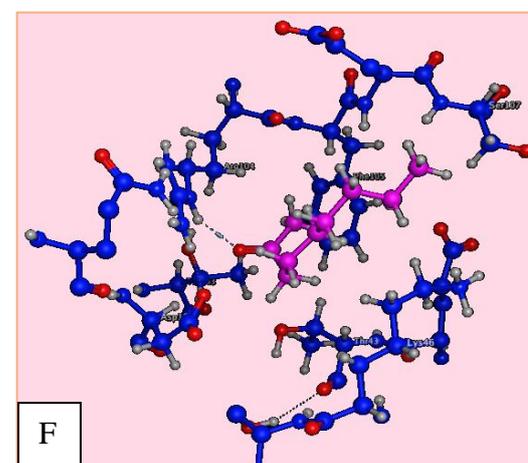
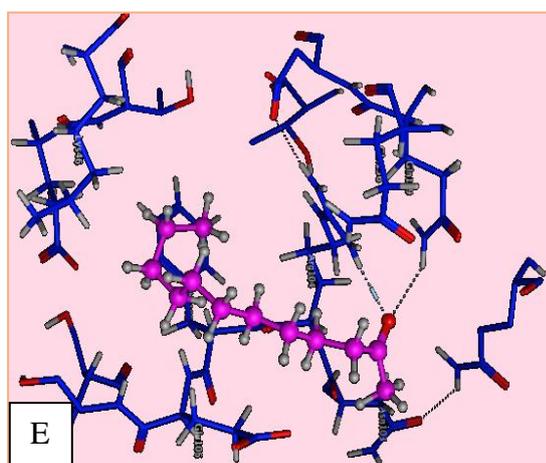
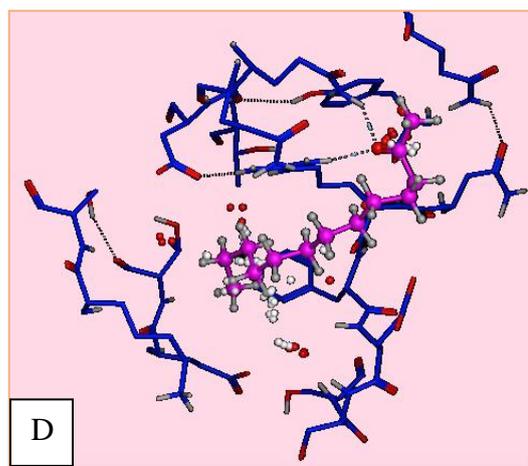
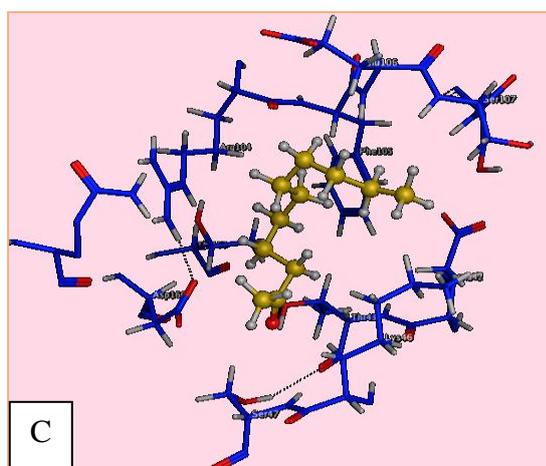
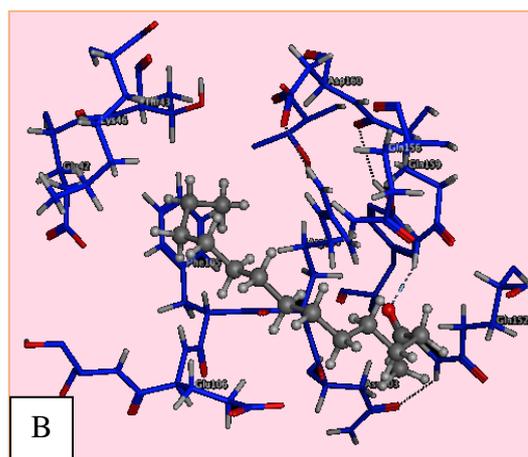
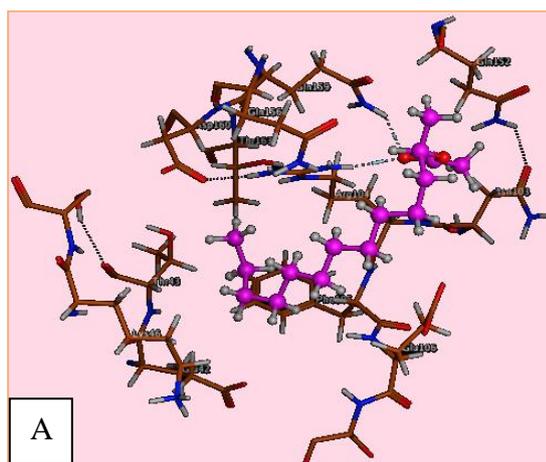


Figure 59 : Complexe (IL-6-Ligand Quercétine)



A : Complexe (IL-6-2-acetoxytridecane)

B : Complexe (IL-6-2-tetradecanone)

C : Complexe (IL-6-2-Undecanone)

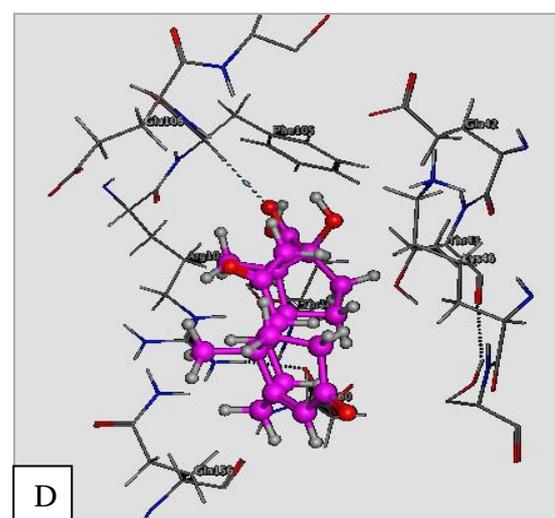
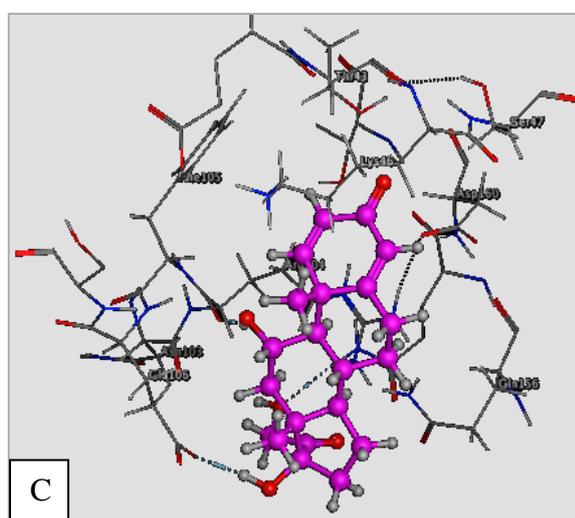
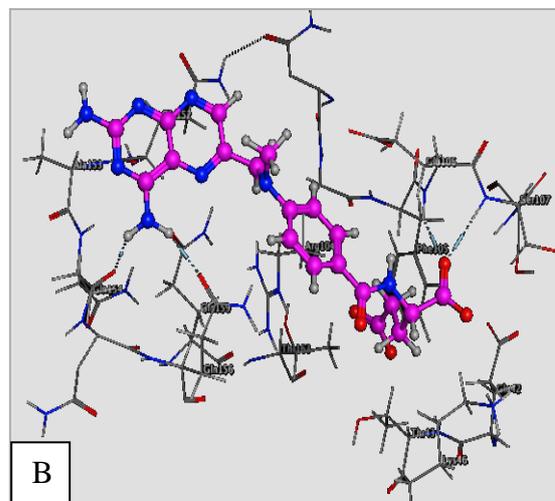
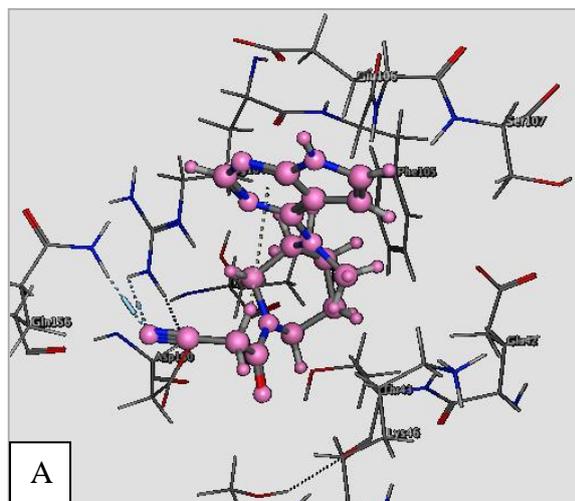
D : Complexe (IL-6-2-Tridecanone)

E : Complexe (IL-6-2-Dodecanone)

F : Complexe (IL-6-2-Nonanone)

Figure 60 : Complexe (Enzyme IL-6-Ligands de la plante )

2- Complexe (Enzyme-Médicaments)



A : Complexe (IL-6- Tofacitinib)

B : Complexe (IL-6- Méthotrexate)

C : Complexe (IL-6- Solupred)

D : Complexe (IL-6- Corticoïdes)

Figure 61 : Complexe (Enzyme IL-6-Médicaments)

### 3- Résultats de Docking avec les ligands de la plante

Les résultats de Docking obtenues avec chaque ligand de la plante et des médicaments sont organisées dans les tableau suivants suite par une analyse de ces résultats :

**Tableau 30: Résultats obtenue après le Docking par logiciel « MOE » avec l'enzyme (Interleukin-6)**

N°	%	Ligands de la plante	Score (Kcal/mol)	Interactions (Ligand-résidus de site actif)	Type d'interaction	Distance (Å)	Energie (Kcal/mol)
L2	<b>8,75</b>	<b>2-acetoxytridecane</b>	<b>-5.9456</b>	NH1 ARG 104 NE2 GLN 159	H-accepteur H-accepteur	3.19 3.02	-3.3 -1.2
L8	<b>2.13</b>	<b>2-tetradecanone</b>	<b>-5.6842</b>	NH1 ARG 104 NE2 GLN 159	H-accepteur H-accepteur	3.66 3.07	-0.6 -1.5
L13	<b>1.95</b>	<b>2-Tridecanone</b>	<b>-5.6479</b>	NH1 ARG 104	H-accepteur	3.05	-3.8
L10	<b>35.57</b>	<b>2-Undecanone</b>	<b>-5.4111</b>	/	/	/	/
L4	<b>4.03</b>	<b>2-Dodecanone</b>	<b>-5.1470</b>	NH1 ARG 104 NE2 GLN 159	H-accepteur H-accepteur	3.16 3.42	-3.0 -0.6
L6	<b>26.86</b>	<b>2-Nonanone</b>	<b>-4.9214</b>	NE ARG 104	H-accepteur	3.01	-1.3
L18	0.97	Octyl acetate	-4.8636	/	/	/	/
L3	0.26	2-Decanone	-4.8358	N GLU 106 N SER 107	H-accepteur H-accepteur	3.34 3.05	-0.7 -3.7
L17	0.54	Nonanal	-4.7972	/	/	/	/
L19	1.65	1,8-Cineole	-4.6304	/	/	/	/
L7	0.59	2-Octanone	-4.6243	/	/	/	/
L5	1.7	2-Nonanol	-4.5878	OD1 ASP 160 NE ARG 104	H-donneur H-accepteur	2.98 3.01	-1.3 -1.6

## CHAPITRE V : ÉTUDE PHYTOCHIMIQUE

L1	0.9	$\alpha$ - Pinène	-4.5610	/	/	/	/
L11	0.55	3 $\beta$ -Pinène	-4.5519	/	/	/	/
L15	0.99	Ĝ-Terpinene	-4.4965	/	/	/	/
L16	0.29	Limonene	-4.4746	/	/	/	/
L14	0.98	Camphor	-4.4531	N GLU 106	H-accepteur	3.15	-2.1
L9	0.45	Camphène	-4.4074	/	/	/	/
L12	0.78	Borneol	-4.3265	/	/	/	/
Ligand de Référence		L (+)-Tartrique Acide	-4.1656	OD1 ASP 160 NE ARG 104	H-donneur H-accepteur	2.99 3.03	3.3 -3.0
Molécule de Flavonoïde (2-5%)		<b>Quercétine</b>	<b>-5.3509</b>	OE2 GLU 42 NE2 GLN 156	H-donner H-accepteur	2.77 3.08	-4.5 -0.8
Molécules d'alcaloïdes (0,4 -1,4%)		Arborinine	-5.2542	NE2 GLN 156 NH1 ARG 104 NH2 ARG 104	H-accepteur Ionique Ionique	2.93 3.49 3.48	-2.0 -2.0 -2.0
		Pteleine	-5.2337	CD LYS 46	Pi-H	4.02	-0.6
		Kokusaginine	-5.1931	/	/	/	/
		Gravéolinine	-5.0413	N GLU 106 N GLU 106	Pi-H Pi-H	4.72 4.23	-0.6 -1.0

## CHAPITRE V : ÉTUDE PHYTOCHIMIQUE

---

Selon les résultats de l'amarrage avec les ligands de la plante et l'enzyme (Interleukine-6), les scores sont classés par ordre croissant dont les ligands avec le plus basse score sont sélectionnés comme meilleurs inhibiteurs de l'enzyme (IL-6).

2-acetoxytridecane < 2-tetradecanone < 2-Tridecanone < 2-undecanone < Quercétine < Arborinine < Pteleine, < Kokusaginine < 2-Dodecanone < Gravéolinine < 2-Nonanone < Octyl acetate < 2-Decanone < Nonanal < 1,8-Cineole < 2-Octanone < 2-Nonanol <  $\alpha$ - Pinène < 3  $\beta$ - Pinène <  $\dot{G}$ -Terpinene < Limonene < Camphor < Camphène < Borneol < Ligand de référence .

D'après l'ordre ascendant des ligands de la plante, nous avons déduit que le ligand ( 2-acetoxytridecane) est le meilleur inhibiteur de l'enzyme (Interleukin-6) avec un score de (-5.9456 kcal/mol), suivie par le ligand (2-tetradecanone) avec un score de (-5.6842 Kcal/mol) , vient après le ligand (2-Tridecanone) avec un score de (-5.6479 Kcal/mol) ensuite (2-undecanone) avec un score de (-5.4111 Kcal/mol) puis le ligand de (Quercétine ) avec un score de (-5.3509 kcal/mol), ensuite les 3 molécules d'alcaloïdes (Arborinine ,Pteleine, Kokusaginine) avec des scores proches ( -5.2542 ; -5.2337 ; -5.1931 Kcal/mol) respectivement , suivi par le ligand (2-Dodecanone) avec un score de (-5.1470) et finalement la molécules d'alcaloïdes (Gravéolinine) avec un score de (-5.0413 Kcal/mol) et le ligand de référence viens au dernier avec (-4.1656 Kcal/mol).

Concernant les autres ligands, ils présentent une activité inhibitrice représentée par un score similaire maintenu autour de (-4 Kcal/mol) et comparable avec celui du ligand de référence.

Les ligands de la plante ont bénéficié à une activité inhibitrice supérieure à celle de ligand de référence.

Les résultats de Docking précédant montrent que 7 ligands de la plante qui possèdent un pourcentage de rendement élevé sont classés parmi les premiers avec un meilleur score.

- ✓ 2-acetoxytridecane (8,75%) est un score de (-5.9456 Kcal/mol)
- ✓ 2-tetradecanone (2.13%) avec un score de (-5.6842 Kcal/mol)
- ✓ 2-Tridecanone (1.95%) avec un score de (-5.6479 Kcal/mol)
- ✓ 2-Undecanone (35.57%) avec un score de (-5.4111 Kcal/mol)
- ✓ Quercétine (2-5%) avec un score de (-5.3509 Kcal/mol)
- ✓ 2-Dodecanone (4.03%) avec un score de (-5.1470 Kcal/mol)
- ✓ 2-Nonanone (26.86%) avec un score de (-4.9214 Kcal/mol).

### • Résultats de Docking des meilleurs ligands

Tableau 31: Résultats de Docking des meilleures molécules sélectionnées

N°	Ligands de la plante	Score (Kcal/mol)	Interactions (Ligand-résidus de site actif)	Type d'interaction	Distance (Å)	Energie (Kcal/mol)
1	2-acetoxytridecane	-5.9456	NH1 ARG 104 NE2 GLN 159	H-accepteur H-accepteur	3.19 3.02	-3.3 -1.2
2	2-tetradecanone	-5.6842	NH1 ARG 104 NE2 GLN 159	H-accepteur H-accepteur	3.66 3.07	-0.6 -1.5
3	2-Tridecanone	-5.6479	NH1 ARG 104	H-accepteur	3.05	-3.8
4	2-Undecanone	-5.4111	/	/	/	/
5	Quercétine	-5.3509	OE2 GLU 42 NE2 GLN 156	H-donneur H-accepteur	2.77 3.08	-4.5 -0.8
6	2-Dodecanone	-5.1470	NH1 ARG 104 NE2 GLN 159	H-accepteur H-accepteur	3.16 3.42	-3.0 -0.6
7	2-Nonanone	-4.9214	NE ARG 104	H-accepteur	3.01	-1.3
Ligand de référence	L (+)-Tartrique Acide	-4.1656	OD1 ASP 160	H-donneur	2.99	-3.3
			NE ARG 104	H-accepteur	3.03	-3.0

**4- Résultats de Docking avec les Médicaments****Tableau 32 : résultats de Docking avec les ligands des médicaments**

Médicaments	Score (Kcal/mol)	Interactions (Ligand-résidus de site actif)	Type d'interaction	Distance (Å)	Energie (Kcal/mol)
Méthotrexate	-6.4445	O GLN 154	H-donneur	3.14	-0.8
		OE1 GLN 156	H-donneur	2.99	-2.8
		N GLU 106	H-accepteur	3.15	-3.5
		N SER 107	H-accepteur	3.03	-5.6
		NZ LYS 46	Ionique	3.45	-2.1
		NE ARG 104	Ionique	3.71	-1.2
Le tofacitinib	-6.0228	NH2 ARG 104	H-accepteur	3.23	-0.8
		NE2 GLN 156	H-accepteur	3.16	-3.8
Solupred	-5.7931	OE2 GLU 106	H-donneur	2.87	-2.8
		O ARG 104	H-donneur	2.80	-1.8
		NH1 ARG 104	H-accepteur	3.13	-0.8
Corticoïdes	-5.3773	CA PHE 105	H-accepteur	3.31	-1.0

Les résultats de Docking avec l'enzyme (Interleukine-6) dans le (tableau 31) ont été réalisés avec 4 médicaments les plus efficaces dans le marché pour les maladies rhumatismales.

Les scores de Docking avec les ligands de la plante et les scores d'amarrage avec les médicaments, montrent que le ligand (2-acetoxytridecane) a marqué un score de (-5.9456 Kcal/mol) presque proche de 2<sup>ème</sup> médicament et dépasse le de 3<sup>ème</sup> médicament (Solupred), ainsi que les ligands (2-tetradecanone, 2-tridecanone et 2-Undecanone) avec des score (-5.6842, -5.6479 et -5.4111) Kcal/mol respectivement dépassent le 4<sup>ème</sup> médicaments .

D'après ces résultats, nous concluons que les ligands de la plante ont une activité inhibitrice de l'enzyme (Interleukin-6) efficace et comparable à celle des médicaments, ce qui prouve l'efficacité des extraits de la plante *Ruta chalepensis* dans le traitement à base naturelle des maladies de Rhumatisme .

### 5- Interaction Enzyme-Ligands de la plante

Les interactions formées entre l'enzyme et les ligands suivent les intervalles suivants :

- les interactions entre 2.5 Å et 3.1 Å sont considérées comme fortes
- les interactions entre 3.1 Å et 3.55 Å sont considérées comme moyennes
- les interactions qui sont plus que 3.55 Å sont faibles ou absentes (IMBERTY *et al.*,1991)

Les interactions entre les molécules sélectionnées et la protéine (Interleukin-6) ont été visualisées par le logiciel « MOE ».

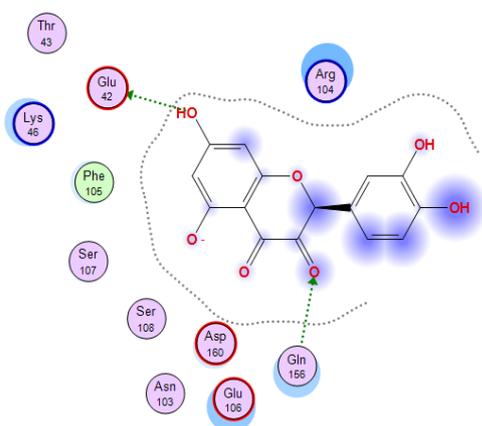


Figure 62 : Interaction (IL-6-2-Quercétine)

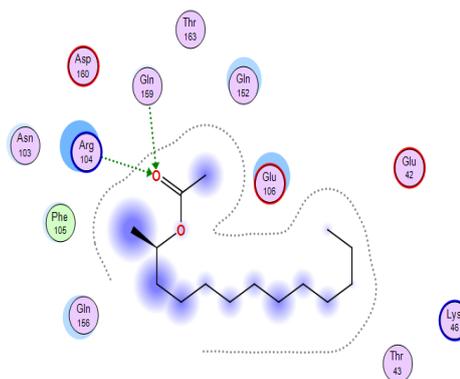


Figure 63 : Interaction (IL-6-2-acetoxytridecane)

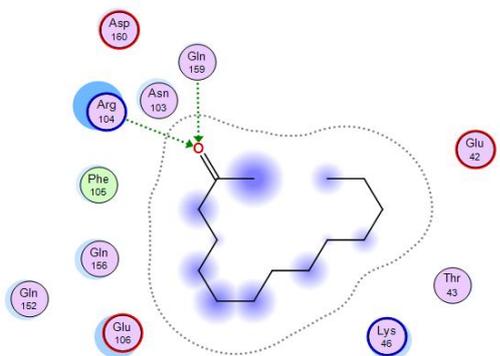


Figure 64 : Interaction (IL-6-2-tetradecanone)

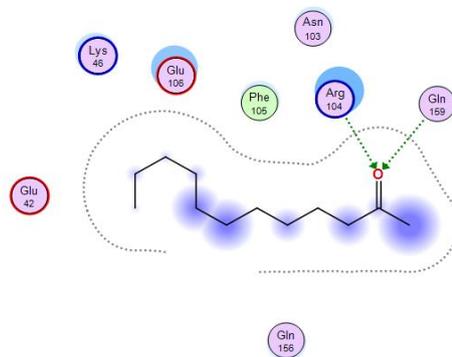


Figure 65 : Interaction (IL-6-2-Dodecanone)

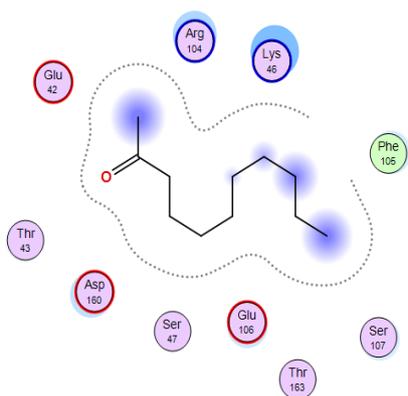


Figure 66 : Interaction (IL-6-2-Undecanone)

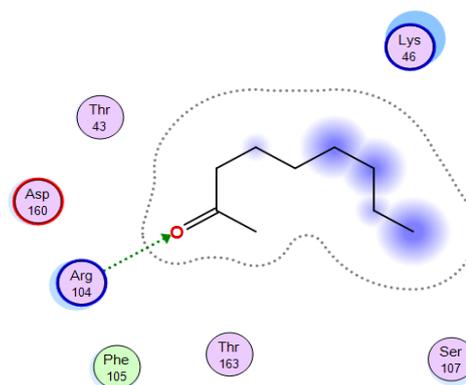


Figure 67 : Interaction (IL-6-2-Nonanone)

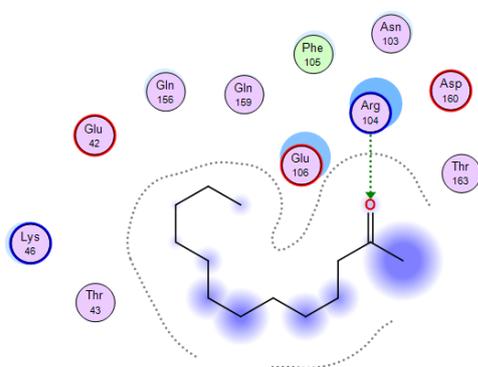


Figure 68 : Interaction (IL-6- 2-tridecanone)

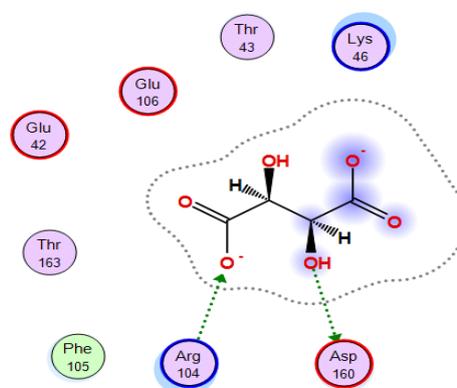


Figure 69 : Interaction (IL-6- ligand de référence)

- Le ligand (2-acétoxytridecane et 2-tétradécanone) ont montré 2 mêmes interactions de type H-accepteur avec les acides aminés (ARG 104 et GLN 159)
- Le (2-tridécanone et 2-nonanone) ont montrés une seule interaction de type H-accepteur avec le résidu ( ARG 104)
- (2-Undécanone) n'a formé aucune interaction avec l'enzyme
- Le ligand (Quercétine ) a montré 2 interactions, une de type H- donneur avec les résidus (OE2 GLU 42 ) et d'autre de type H-accepteur avec les résidus ( NE2 GLN 156).
- (2-Dodécanone) a montré 2 interactions de type H-accepteur avec les résidus (ARG 104 et GLN 159 ) de site actif de l'enzyme.

- Et finalement le ligand de référence (L (+)-Tartrique Acide) a formé 1 interaction de type H-donneur et 1 autre de type H-accepteur avec les acides aminés (ASP 160 et ARG 104) respectivement .

### 6- Interaction Enzyme-médicaments

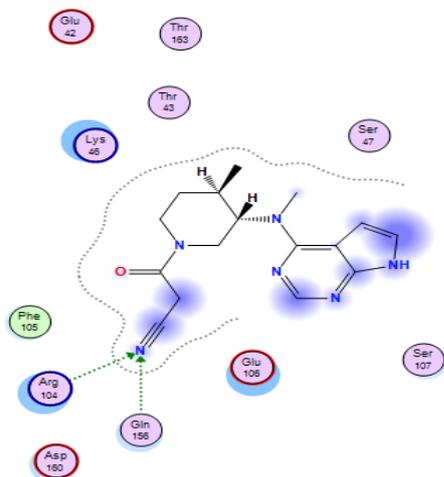


Figure 70 : Interaction (Interleukin-6- tofacitinib)

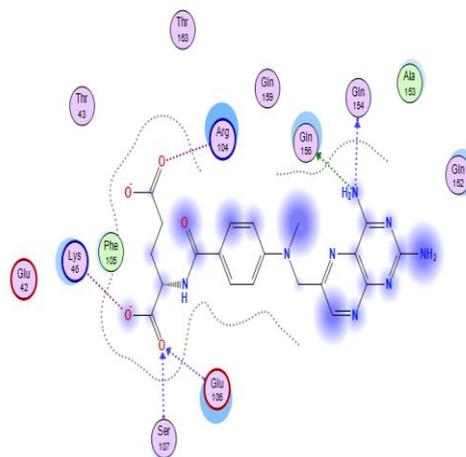


Figure 71 : Interaction (Interleukin-6- Méthotrexate)

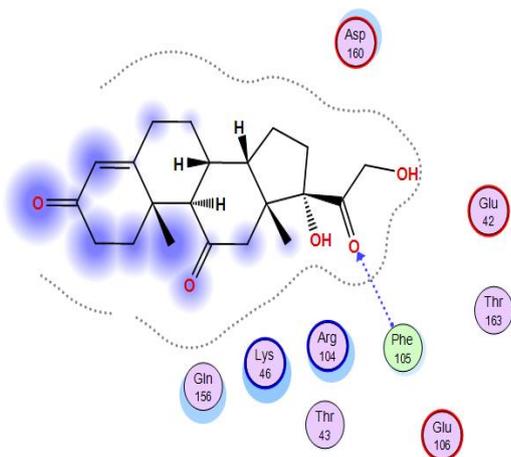


Figure 72 : Interaction (Interleukin-6- Corticoïdes )

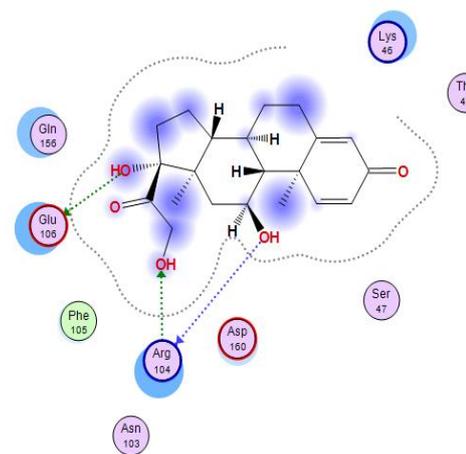


Figure 73 : Interaction (Interleukin-6- Solupred )

## CHAPITRE V : ÉTUDE PHYTOCHIMIQUE

---

- Le ligand de médicament (tofacitinib) a formé avec l'enzyme (Interleukin-6) 2 interactions de type H-accepteur avec les résidus (ARG 104 et GLN 156)
- Le (Méthotrexate) a formé 2 interactions de type H-donneur avec les acides aminés (GLN 154 et GLN 156) de site actif de l'enzyme, ainsi qu'il a formé 2 autres interactions de type H-accepteur avec les résidus (GLU 106 et SER 107), plus 2 dernières interactions Ioniques avec les résidus (LYS 46 et ARG 104)
- Le ligand de médicament (Solupred) a formé 2 interactions de type H-donneur avec les résidus (GLU 106 et ARG 104) ainsi qu'une troisième interaction de type H-accepteur avec l'acide aminé (ARG 104).
- Finalement le (Corticoïdes) a formé uniquement une seule interaction de type H-accepteur avec (PHE 106) de site actif de (IL-6).

Les distances des interactions des ligands de la plante et les acides aminés formant le site actif de l'enzyme (Interleukin-6) sont comprises entre 2.77Å et 3.66Å.

Tandis que les distances entre les ligands des médicaments et le site actif de l'enzyme varient entre 2.80 Å et 3.71 Å.

D'après ces résultats, On remarque que les ligands de la plante ont des interactions légèrement plus fortes que celles des médicaments, nous pouvons donc lister les ligands de la plante comme médicaments naturels appropriés, pourtant ils seront étudiés plus en détail.

**1.3.2. Calcul des propriétés de Drug Likness et la prédiction ADME/Toxicité**

**1- Calcul des propriétés de druglikeness**

**Tableau 33: Propriétés Drug Likness des ligands de la plante et des médicaments de Comparaison**

PROPRIÉTÉS	LIGANDS DE LA PLANTE							MÉDICAMENTS				Ligand de référence
	Quercétine	2-acetoxytridecane	2-tetradecanone	2-Undecanone	2-Tridecanone	2-Dodecanone	2-Nonanone	Tofacitinib	Méthotrexate	Corticoïdes	Solupred	
<b>P. moléculaire (g/mol)</b>	302.24	242.40	212.37	170.29	198,34	184,32	142.24	312.37	454.44	360.44	360.44	150.09
<b>Log Po/w</b>	1.23	4.74	4.62	3.48	4.25	3,85	2.75	1.29	-0.50	1.96	1.75	-1.78
<b>Log S</b>	-3.16	-4.41	-4.03	-2.94	-3.67	-3,31	-2.30	-2.75	-1.19	-2.87	-2.96	0.61
<b>Nb H-Accept</b>	7	2	1	1	1	1	1	4	9	5	5	6
<b>Nb H-Donn</b>	5	0	0	0	0	0	0	1	5	2	3	4
<b>Réfractivité Molaire</b>	78.03	75.50	69.61	55.19	64.80	60,00	45.58	91.20	118.40	96.57	97.06	27.21
<b>Lipinski</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui
<b>Ghose</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Non
<b>Veber</b>	Oui	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
<b>Egan</b>	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Oui	Oui	Oui
<b>Muegge</b>	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui	Oui	Non
<b>Biodisponibilité</b>	0.55	0.55	0.55	0.55	0.55	0,55	0.55	0.55	0.11	0.55	0.55	0.56
<b>Access synt (SA)</b>	3.23	2.80	2.04	1.72	1.93	1,83	1.52	3.26	3.58	5.07	5.23	2.57
<b>TPSA (Å<sup>2</sup>)</b>	131.36	26.30	17.07	17.07	17,07	17,07	17.07	88.91	210.54	91.67	94.83	115,06

## CHAPITRE V : ÉTUDE PHYTOCHIMIQUE

---

Nb de liaison Rotative	1	12	11	8	10	9	6	4	10	2	2	3
Druglikeness	1.60	-19.14	-26.81	-26.81	-26.81	-26.81	-26.93	-2.54	-7.09	3.01	4.10	2.41
Drug-Score	0.31	0.34	0.21	0.15	0.22	0.24	0.28	0.51	0.24	0.19	0.90	0.57
Solubilité	-2.49	-3.97	-3.88	-3.07	-3.61	-3.34	-2.53	-3.59	-3.77	-3.24	-2.96	0.32
Effet Système Reproducteur	Non	Non	Non	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Oui
Irritant	Non	Non	Oui	Oui	Oui	Oui	Oui	Non	Non	Non	Non	Non
Tumorigène	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Oui	Non	Non
Mutagène	Oui	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Non	Oui	Non	Non

Les tests de Drug Likeness sont menés à l'aide de serveur « SwissADME » et « OSIRIS Property Explorer », effectués uniquement sur les meilleures molécules sélectionnées de la plante, ainsi que sur les médicaments et le ligand de référence .

Ce test est réalisé pour faciliter la création de nouvelles molécules médicamenteuses dont les molécules doivent respecter les conditions des cinq règles de Lipinski suivantes : poids moléculaire :  $\leq 500$ , nombre de donneurs de liaisons hydrogène :  $\leq 5$ , nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène : 10, lipophilie (exprimée en LogP) : 5 et réfractivité molaire de 40 à 130 ( **ABDELLI et al.,2020**).

Selon les résultats de (tableau 31), le « poids moléculaire » des ligands de la plante (Quercétine ;2-acetoxytridecane ;2-tetradecanone ;2-Undecanone ;2-Tridecanone ;2-Dodecanone et 2-Nonanone) et des médicament ( tofacitinib ; Méthotrexate ; Corticoïdes et Solupred) ainsi que le ligand de référence sont  $\leq 500$ g/mol, et sont respectivement (302.24 ; 242.40 ; 212.37 ; 170.29 ;198,34 ; 184,32 ; 142.24 ; 312.37 ; 454.44 ;360.44 ; 360.44 ; 150.09)g/mol.

Tous les ligands de la plante ainsi que les médicaments et le ligand de référence ont un coefficient de partage octanol-eau « Log P » qui répondait à la règle de ( $-2 < \text{Log P} < 5$ ) de « Lipinski » . La valeur inférieure est la plus convenable.

les valeurs de TPSA « la surface polaire topologique les plus faibles donnent toujours de bons résultats », dont les 5 ligands ( 2-tetradecanone ; 2-Undecanone ;2-Tridecanone ;2-Dodecanone et 2-Nonanone) ont eu une même valeur TPSA estimé avec 17.07 Å, alors que (2-acetoxytridecane) a donné une surface de 26.30Å et la Quercétine a donné une surface de 131.36 Å, concernant les médicament ( tofacitinib,Méthotrexate,Corticoïdes et Solupred) les valeurs de leur TPSA sont de (88.91 ;210.54 ;91.67 ;94.83)Å respectivement et finalement le ligand de référence a eu une surface TPSA de 115.6Å, nous notons donc que les molécules de la plante (2-acetoxytridecane ; 2-tetradecanone ; 2-Undecanone ; 2-Tridecanone ; 2-Dodecanone et 2-Nonanone) se comportent mieux que les médicament et le ligand de référence .

Ce qui concerne la solubilité aqueuse (Log S), elle varie entre -4.41 et -2.30 pour les ligands de la plante, tandis qu'elle varie de -2.96 et -1.19 pour les médicaments ,ainsi qu'elle est de 0.61 pour le ligand de référence ce qui prouve que les ligands de la plante sont en tête

de liste avec des meilleurs résultats par rapport au ligand de référence et des médicaments, dont les valeurs inférieures sont toujours les plus appréciables, la meilleure valeur a été marquée par le ligand (2-acétoxytridécanone) avec -4.41 .

Le nombre de donneurs de liaisons hydrogènes des ligands et des médicaments sont :  $\leq 5$  ainsi que le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène sont  $\leq 10$  donc tous les molécules ont respectées cette loi.

Le ligand de Quercétine a suivi toutes les règles de Lipinski, Ghose ,Veber, Egan et Muegge. Les autres ligands de la plante, des médicaments et le ligand de référence ont suivie certains de ces règles précédente et d'autre non. Les ligands (2-Undécanone ; 2-Tridécanone ; 2-Dodécanone et 2-Nonanone) ont accepté tous les règles citées avant à l'exception de la règle de Muegge, ainsi que le (2-Nonanone) enfreint la règle de Ghose .Pour le (2-acétoxytridécanone et 2-tétradécanone) les 2 règle de Veber et Muegge n'ont pas été vérifiées pour ces derniers.

Concernant les médicaments, ces derniers ont accepté toutes les règles de Lipinski, Ghose, Veber, Egan et Muegge à l'exception de (Méthotrexate) qui enfreint les 3 règles dernière.

Concernant la biodisponibilité elle est d'un score de 0.55 pour tous les molécules, tandis que le (Méthotrexate) et le ligand de référence ont montré une biodisponibilité de 0.11 et 0.56 respectivement.

L'accessibilité synthétique (SA) ou la facilité de synthèse d'un médicament donné par un score de 1 est considérée comme facile à synthétiser, tandis qu'une molécule avec un score de 10 est difficile à synthétiser. Par conséquent, selon nos résultats, les ligands de la plante montrent une accessibilité synthétique bonne et légèrement plus mieux que celle des médicaments dont le (2-nonanone) avec 1.52 et le ( 2-undécanone) avec 1.72 sont les molécules les plus faciles à synthétiser .

Les ligand (Quercétine) n'a pas montré un effet sur le système reproducteur ni un risque d'être irritant, ainsi que le (2-acétoxytridécanone) n'a aucun effet sur le système reproducteur, et il n'y a pas de risque de tumorigénicité, mutagénicité ou irritation. la même chose aussi pour Le reste des ligands, sauf qu'ils posent un risque d'irritation et (le 2-Undécanone) a un effet sur le système reproducteur.

De côté médicaments certains posent un risque d'être tumorigène et mutagène et posent des effets sur le système reproducteur comme les Corticoïdes ainsi que (Méthotrexate) risque d'être tumorigène . Tofacitinib et Solupred n'avaient aucun des risques présidents. Finalement le ligand de référence à son tour à un effet sur le système reproducteur

À propos des score de ressemblance médicamenteuse « Drug-likness » les ligands de la plante (2-tétradecanone ; 2-Undecanone ; 2-Tridecanone ; 2-Dodecanone) ont montrées un même score de -26.81 et proche de score de (2-Nonanone) estimé avec -26.93 ainsi qu'ils ont montré un score Drug de (0.21 ; 0.15 ; 0.22 ; 0.24 ; 0.28) respectivement. Le (2-acetoxytridecane) a monté un score Drug-likness de (-19.14) et un score Drug de (0.34) et finalement le ligand Quercétine a donné le meilleur score de ressemblance médicamenteuse avec 1.60 et un score dog global de 0.31.

D'autre part les médicaments tofacitinib (Méthotrexate, Corticoïdes et Solupred) ont des bonne score Drug-likness estimé avec (-2.54 ; -7.09 ; 3.01 ; 4.10) et des score Drug (0.51, 0.24, 0.19, 0.90) respectivement. Ainsi le ligand de référence a donné un score Drug-likness de 2.41 et un score Drug de 0.57.

Après avoir comparé les résultats des propriétés de Drug-Likness, nous pouvons conclure, que tous les ligands de la plante ont montré des propriétés Drug-likness très satisfaisante et assez identique par conséquent le ligand (2-acetoxytridecane a marqué des propriétés Drug-Likness les plus équilibrés d'une manière générale et il peut être considéré comme un succès drogue.

## 2- la prédiction ADME/Toxicité

**Tableau 34 : Résultats des test ADME/Toxicité pour les ligands de la plante et les médicaments**

Catégories	PROPRIETES	LIGANDS DE LA PLANTE							MEDICAMENTS				Ligand De Référence
		Quercétine	2-acetoxytridecane	2-tetradecanone	2-Undecanone	2-Tridecanone	2-Dodecanone	2-Nonanone	Tofacitinib	Méthotrexate	Corticoïdes	Solupred	
ABSORPTION	Perméabilité Caco-2)	Low	Optimal	Optimal	Optimal	Optimal	Optimal	Optimal	Optimal	Low	Optimal	Low	Low
	Inhibiteur de la Pgp	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non-Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Inhibiteur	Non Inhibiteur	Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur
	Substrat PGP	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Substrat	Non Substrat	Sans Substrat	Non Substrat
	HIA (absorption intestinale humaine)	HIA-	HIA +	HIA +	HIA +	HIA+	HIA+	HIA+	HIA +	HIA-	HIA +	HIA +	HIA-
DISTRIBUTION	PPB (liaison aux protéines plasmatiques)	Optimal	Bien	Bien	Bien	Bien	Bien	Bien	Faible	Faible	Bien	Bien	Faible
	BBB (barrière hémato-encéphalique)	BBB-	BBB +	BBB +	BBB +	BBB+	BBB+	BBB+	BBB +	BBB-	BBB +	BBB +	BBB +
METABOLISME	Inhibiteur du CYP450 1A2	Inhibiteur	Non Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur
	Substrat CYP450 1A2	Non substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Substrat	Non Substrat	Non Substrat
	Inhibiteur du CYP450 3A4	Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur
	Substrat CYP450 3A4	Non substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Substrat	Non Substrat	Substrat	Substrat	Non Substrat
	Inhibiteur du CYP450 2C9	non inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur
	Substrat CYP450 2C9	Non substrat	Substrat	Substrat	Substrat	Substrat	Substrat	Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat

## CHAPITRE V : ÉTUDE PHYTOCHIMIQUE

	Inhibiteur du CYP450 2C19	Non inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur
	Substrat CYP450 2C19	Non substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Substrat	Non Substrat	Substrat	Substrat	Non Substrat
	Inhibiteur du CYP450 2D6	Non inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur	Non Inhibiteur
	Substrat CYP450 2D6	Non substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat	Non Substrat
<b>EXCRETION</b>	T 1/2 (demi-vie)	0.2	1.55	1.55	1,64	1.69	1.68	1.75	1.14	1.06	1.01	1.12	1.37
<b>TOXICITE</b>	hERG (bloqueurs hERG)	Non-bloquants	Non-Bloquants	Non-Bloquants	Non-Bloquants	Non Bloquants	Non Bloquants	Non Bloquants	Bloqueurs	Bloqueurs	Non-Bloquants	Non-Bloquants	Non-Bloquants
	H-HT (hépatotoxicité humaine)	H-HT positif (+)	H-HT Négatif (-)	H-HT Négatif (-)	H-HT Négative (-)	H-HT Négatif (-)	H-HT Négatif (-)	H-HT Négatif (-)	H-HT Positif	H-HT Positif (+)	H-HT Positif (+)	H-HT Positif (+)	H-HT Négatif (-)
	Ames (mutagénicité d'Ames)	Ames positif (+)	Ames Négatif (-)	Ames Négatif (-)	Ames Négative (-)	Ames Négatif (-)	Ames Positif (+);	Ames Positif (+)	Ames Négatif (-)				
	DILI (lésion hépatique d'origine médicamenteuse)	DILI positif (+)	DILI Négatif (-)	DILI Négatif (-)	DILI Négative (-)	DILI Négatif (-)	DILI Négatif (-)	DILI Négatif (-)	DILI Positif (+)	DILI Positif (+)	DILI Négatif (-)	DILI Négatif (-)	DILI Négatif (-)

Les tests ADME/Toxicité ont été obtenues à partir de serveur en ligne « ADME Tlab », réalisé sur les 7 meilleurs ligands sélectionnés ainsi que les 4 médicaments de Rhumatisme et le ligand de référence.

Ces tests ont été effectués pour déterminer les propriétés pharmacologiques et pharmacodynamiques d'un médicament dans le système biologique. ( **ABDELLI *et al.*,2020**).

Les propriétés qui ont été testées pour ces molécules sont (Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion et Toxicité )

En catégories « Absorption » tous les ligands de plante et les médicaments ont une perméabilité (Caco-2 ) Optimal à l'exception de ligand (Quercétine), les 2 médicaments ( Méthotrexate et Solupred) et le ligand de référence qui ont une perméabilité (Caco-2) faible .

Pour les (inhibiteur de Pgp) les médicaments (tofacitinib et Corticoïdes) sont les seuls inhibiteurs de la glycoprotéine Pgp ce qui prouve leurs facilités d'absorption par les cellules. Toutes les molécules ont montré ainsi comme non-substrat de la Pgp à l'exception de médicament (Méthotrexate) .

Concernant HIA (absorption intestinale humaine) uniquement le ligand (Quercétine ) et le médicament (Méthotrexate) ainsi que le ligand de référence qui sont marqué « HIA- », tandis que les autres sont tous noté « HIA+ » ce qui signifie que ces derniers sont facile à absorber par l'intestin .

En passant aux propriétés « Distribution », la PPB (liaison aux protéines plasmatiques), été bonne chez tous les ligands de la plante à l'exception de (Quercétine) qui a noté une PPB optimal , par contre elle a été noté comme faible pour les 2 médicaments (tofacitinib et Méthotrexate) ainsi que pour le ligand de référence .concernant la BBB (barrière hémato-encéphalique) elle est positive pour tous les ligands ce qui indique leurs capacités de traverser la barrière hémato-encéphalique), sauf pour(Quercétine ) et le médicament (Méthotrexate) qui sont noté par une BBB négatif (-).

De côté « Métabolisme » la propriété CYP450 désigne le métabolisme des médicaments dans le foie.

- Pour CYP450 1A2 , les ligands (Quercétine ; 2-tetradécanone ; 2-Undécanone ; 2-Tridécanone ; 2-Dodécanone ; 2-Nonanone) sont noté comme des inhibiteur de ce dernier et les autres ligands sont des non- inhibiteur . Pour le même Cytochrome

tous les molécules sont classé comme non-substrat à l'exception de (Corticoïdes) qui était substrat de CYP450 .

- Pour les CYP450 3A4 le ligand (Quercétine ) ainsi que le médicament (Méthotrexate) étaient les seuls inhibiteurs de cet cytochrome et uniquement les 3 médicament (tofacitinib, Corticoïdes et Solupred) étaient substrat de CYP450 3A4.
- Pour CYP450 2C9 toutes les molécules que ça soit ligands de la plante, médicaments ou ligand de référence étaient noté non-inhibiteur de ce dernier .et les ligands de la plante (2-acetoxytridecane ; 2-tetradecanone ; 2-Undecanone ; 2-Tridecanone ; 2-Dodecanone ; 2-Nonanone) sont les seuls marqués comme substrat de CYP450 2C9 parmi tous les autres ligands.
- Pour CYP450 2C19 tous les ligands étaient non-inhibiteur de ce cytochrome. Tandis que 3 seulement des médicaments ((tofacitinib ; Corticoïdes et Solupred) étaient classé comme substrat de ce cytochrome.
- Finalement pour CYP450 2D6 tous les médicaments et les ligands de la plante ainsi que le ligand de référence étaient noté comme non-inhibiteur et non-substrat de ce dernier.

Dans la classe « Excrétion » , T 1/2 (demi-vie) pour les ligands vari entre (0.2 et 1.75 h), tandis que pour les médicaments il varie entre (1.01 et 1.14 h) .et 1.37 pour le ligand de référence ,où les ligands de la plante sont les meilleurs par rapport aux médicaments et au ligand de référence , et portant tous les molécules ont prouvé un (T ½ <3h ) qui est faible .

Finalement pour la catégorie « Toxicité » les médicament (tofacitinib et Méthotrexate) étaient les seuls bloquants de la hERG tandis que tous les autres molécules ne la bloquent pas ce qui prouve que les ligands de plante (Quercétine ; 2-acetoxytridecane ; 2-tetradecanone ; 2-Undecanone ; 2-Tridecanone ; 2-Dodecanone et 2-Nonanonesont) sont mieux que les médicaments puisque l'inhibition de cette canal hERG cause des risques d'arrêt cardiaque et entraine la mort .

Pour H-HT (hépatotoxicité humaine), les résultats des ligands de la plante et les ligands de référence étaient tous négatifs (-) à l'exception de (Quercétine) qui a noté un H-HT positif (+) , pour les 4 médicaments était aussi positif (+).On déduit que les ligands de plante n'ont aucun risque d' hépatotoxicité humaine ce qui prouve qu'ils sont mieux que les médicaments .

Le ligand de la plante (Quercétine) et les 2 médicaments (Corticoïdes et Solupred) sont les seuls à avoir une Ames (+), tandis que la majorité des autres ligands de la plante (2-acetoxytridecane ; 2-tetradecanone ; 2-Undecanone ; 2-Tridecanone ; 2-Dodecanone et 2-Nonanone) n'ont pas un risque de Mutagénicité puisque leurs résultats de Ames était négatif (-)

Pour terminer les Test ADME le DILI (lésion hépatique d'origine médicamenteuse), les ligands de la plante ont été marqué négatif (-) à l'exception tjr de ligand (Quercétine) . Pour les médicament 2 des 4 sont (+) , ceci nous prouve que les ligands de la plante sont toujours meilleurs par rapport aux médicaments testés en générale .

D'après cette étude sur les test ADME réalisés sur les 7 meilleurs ligands de plante et les 4 médicaments de Rhumatisme, on concluant que les ligands ont des propriétés ADME presque similaires dans la majorité des tests donc ceci confirme l'hypothèse proposée précédemment concernant leur classement comme médicaments candidat dans le domaine médicinal .

### 1.3.3. La prediction Pass et predictionP450 de site de métabolisme

#### 1- La prediction PASS

Les résultats de la prédiction « PASS » effectués pour les 7 ligands de la plante obtenue a partir de serveur en ligne « PASS Online » sont représentés dans le tableau suivant :

**Tableau 35 : Résultats de la prédiction PASS des activités biologiques des sept ligands**

ACTIVITÉS BIOLOGIQUE	Quercétine		2-acetoxytridecane		2-tetradecanone		2-Undecanone		2-Tridecanone		2-Dodecanone		2-Nonanone	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Agoniste de l'intégrité membranaire	0,973	0,002	0,812	0,034	0,705	0,054	0,705	0,054	0,705	0,054	0,705	0,054	0,705	0,054
Amplificateur d'expression HMOXI	0,957	0,002	0,519	0,032	0,527	0,031	0,527	0,031	0,527	0,031	0,527	0,031	0,527	0,031
Inhibiteur de chlordécone réductase	/	/	0,715	0,037	0,471	0,034	0,798	0,02	0,798	0,020	0,798	0,020	0,798	0,02
Inhibiteur d'expression HIFIA	0,969	0,002	0,307	0,171	/	/	/	/	/	/	/	/	/	/
Inhibiteur d'histidine kinase	/	/	0,398	0,053	0,471	0,034	0,471	0,034	0,471	0,034	0,471	0,034	0,471	0,034
Inhibiteur d'aldéhyde oxydase	0,894	0,004	0,550	0,041	0,543	0,043	0,543	0,043	0,543	0,043	0,543	0,043	0,543	0,043
Antimutagène	0,940	0,001	0,284	0,047	0,640	0,008	0,64	0,008	0,640	0,008	0,640	0,008	0,64	0,008
Protecteur mucomembraneux	/	/	0,775	0,026	0,940	0,004	0,94	0,004	/	/	/	/	0,94	0,004
Amplificateur d'expression TP53	0,844	0,008	0,649	0,036	0,621	0,043	0,621	0,043	0,621	0,043	0,621	0,043	0,621	0,043
Chimiopréventif	0,717	0,006	0,232	0,055	0,207	0,063	0,207	0,063	0,207	0,063	0,207	0,063	0,207	0,063

## CHAPITRE V : ÉTUDE PHYTOCHIMIQUE

Tableau 36: Résultats de la prédiction PASS des effets toxiques et indésirables

LES EFFETS	Quercétine		2-acetoxytridecane		2-tetradecanone		2-Undecanone		2-Tridecanone		2-Dodecanone		2-Nonanone	
	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi	Pa	Pi
Toxique, vasculaire	0,797	0,018	0,690	0,036	0,816	0,014	0,816	0,014	0,816	0,014	0,816	0,014	0,816	0,014
Inflammation	0,568	0,054	0,705	0,024	0,712	0,023	0,712	0,023	0,712	0,023	0,712	0,023	0,712	0,023
Toxique, gastro-intestinal	0,327	0,180	0,571	0,079	0,701	0,045	0,701	0,045	0,701	0,045	0,701	0,045	0,701	0,045
Anémie	0,271	0,169	0,714	0,025	/	/	0,435	0,087	0,435	0,087	0,435	0,087	0,435	0,087
Cancérigène	0,573	0,014	0,424	0,025	0,307	0,042	0,307	0,042	0,307	0,042	0,307	0,042	0,307	0,042

## CHAPITRE V : ÉTUDE PHYTOCHIMIQUE

---

La prédiction des PASS a été effectuée pour identifier les activités biologiques ainsi que les effets toxiques et indésirables d'une molécule médicamenteuse. Deux paramètres ont été pris en considération « Pa » et « Pi »

- Le « Pa » représente la probabilité pour qu'un composé soit actif.
- Le « Pi » représente la probabilité pour qu'un composé soit inactif.

Les valeurs de Pa et Pi varient entre 0 et 1, tandis que

- Lorsque  $Pa > 0.7$  représente une probabilité élevée.
- Lorsque  $0.5 < Pa < 0.7$  probabilité bonne
- Lorsque  $Pa < 0.5$  probabilité faible (LAGUNIN *et al.*, 2000)

Pour les activités biologiques les ligands (2-tétradécane ; 2-Undécane ; 2-Tridécanone ; 2-Dodécane et 2-Nonane) ont montré des probabilités « Pa » et des « Pi » similaires avec des probabilités élevées des activités biologiques (Agoniste de l'intégrité membranaire et Protecteur mucomembranaire) avec un  $(Pa > 0.7)$ , ainsi qu'une bonne probabilité pour (Amplificateur d'expression HMOXI ; Inhibiteur d'aldéhyde oxydase ; Antimutagène ; Amplificateur d'expression TP53) avec des  $(0.5 < Pa < 0.7)$ , et enfin une probabilité faible pour les activités biologiques (Inhibiteur de chlordécone réductase ; Inhibiteur d'histidine kinase et Chimio-préventif) avec un  $(Pa < 0.5)$ , alors que le (Quercétine) à son tour a montré des probabilités élevées pour (Agoniste de l'intégrité membranaire, Amplificateur d'expression HMOXI, Inhibiteur d'expression HIF1A, Inhibiteur d'aldéhyde oxydase, Antimutagène, Inhibiteur d'aldéhyde oxydase et Chimio-préventif).

Le ligand (2-acétoxytridécanone) a montré le plus des activités biologiques par rapport aux autres ligands avec une probabilité élevée pour (Agoniste de l'intégrité membranaire ; Inhibiteur de chlordécone réductase ; Protecteur mucomembranaire), ainsi que des bonnes probabilités pour (Amplificateur d'expression HMOXI, Inhibiteur d'aldéhyde oxydase et Amplificateur d'expression TP53) et des faibles probabilités pour (Inhibiteur d'expression HIF1A, Inhibiteur d'histidine kinase, Antimutagène et Chimio-préventif).

Concernant les effets toxiques et indésirables le (2-tétradécane, 2-Undécane, 2-Tridécanone, 2-Dodécane, 2-Nonane) ont montré encore des résultats similaires, avec des probabilités élevées pour les effets (Toxique, vasculaire, Inflammation et Toxique, gastro-intestinal et des faibles résultats pour les effets (Anémie et Cancérogène). Le (Quercétine) a montré une probabilité élevée des effets tels (Toxique, vasculaire) ainsi que des bonnes

## ***CHAPITRE V : ÉTUDE PHYTOCHIMIQUE***

---

probabilité pour( l'inflammation et Cancérigène ) et pour les effets (Toxique, gastro-intestinal, Anémie ) le ligand a montré des probabilité faible pour ces derniers.

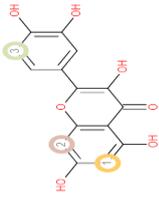
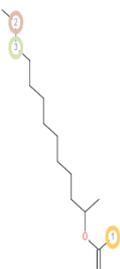
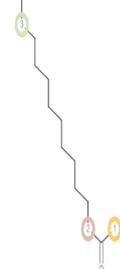
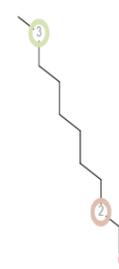
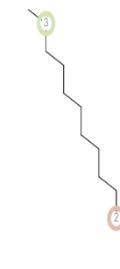
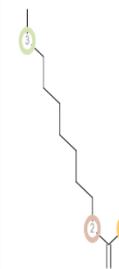
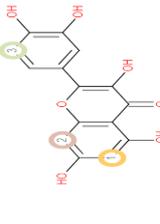
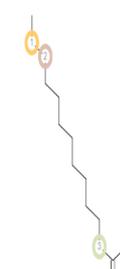
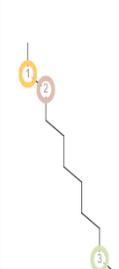
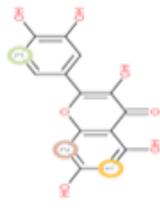
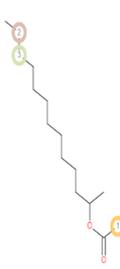
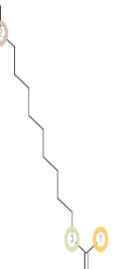
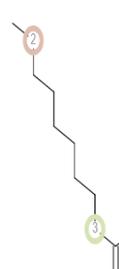
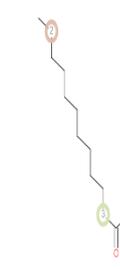
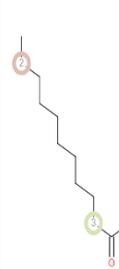
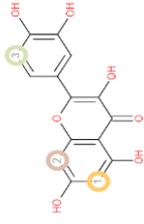
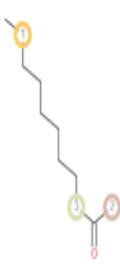
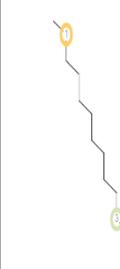
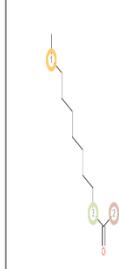
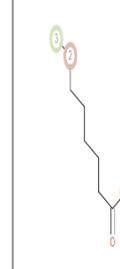
Finalement le ligand (2-acetoxytridecane) a présenté une probabilité élevé des effets (Toxique, vasculaire, Inflammation et anémie ), une bonne résultat pour (Toxique, gastro-intestinal) et finalement l'effet (Cancérigène) été exprimé par une faible probabilité .

D'après ces résultats de la Prédiction PASS des activités biologiques et des effets toxiques et indésirables , On concluant que le ligand (2-acetoxytridecane) étai en tête de liste avec des bonnes résultats puisqu'il a montré le plus des activité biologique .

## 2- Prédiction des Cytochrome P450

Les résultats de la prédiction de Cytochrome P450 représenté dans le tableau suivant ont été obtenus de serveur en ligne « RS-WebPredictor », réalisé pour les 7 ligands de la plante .

**Tableau 37: liste des sites P450 de prédiction du métabolisme des sept meilleurs ligands**

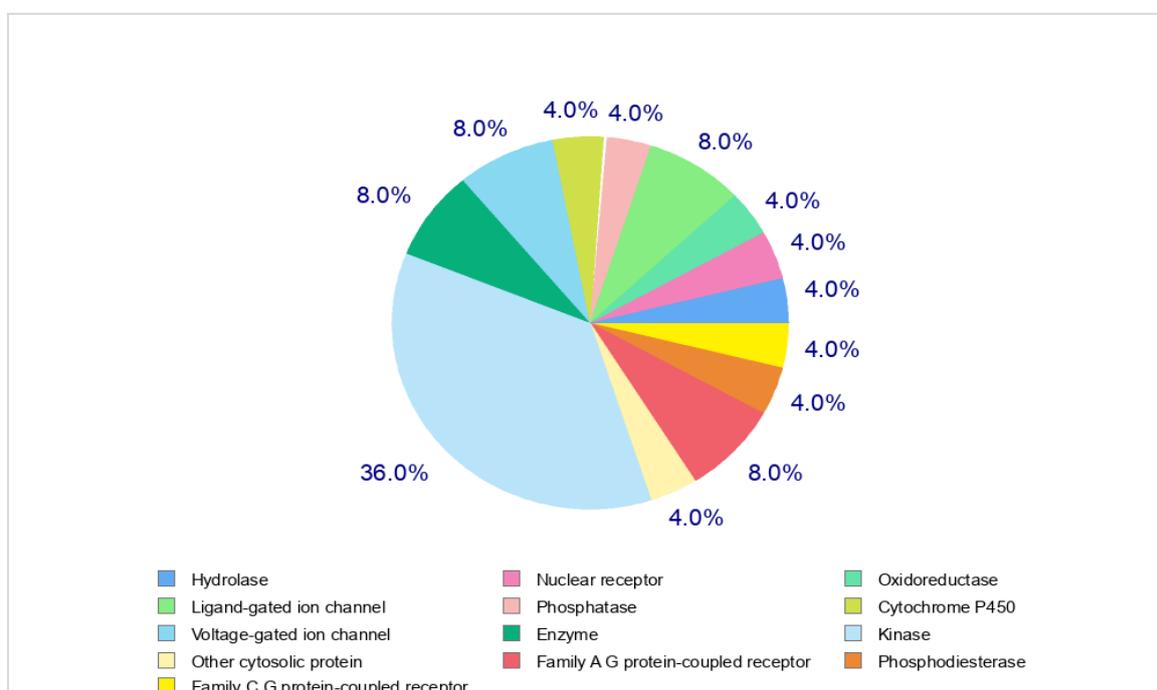
Site 450	Quercétine	2-acetoxytridecane	2-tetradecanone	2-Undecanone	2-Tridecanone	2-Dodecanone	2-Nonanone
1A2							
2A6							
2B6							
2C8							



Le (tableau 36) montre les sites métaboliques possibles (1A2, 2A6, 2B6, 2C8, 2C9, 2C19, 2D6, 2E1, 3A4) des 7 ligands de la plante. Les sites possible de métabolisme par isoformes de l'enzyme CYP450 sont représentés par des cercle sur la structure chimique des ligands ( ZARETZKI *et al.*, 2013 ). Les prévisions de P450 indiquent que les 7 ligands ont 3 sites de métabolisme (SOM) pour toutes les isoenzymes du CYP450.

### 3- La Prédiction cible

La prédiction Target pour la détermination des effets secondaires phénotypiques de meilleur ligand (2-acétoxytridécano) a été réalisé à l'aide de serveur « Swiss Target prediction »



**Figure 74 : Prédiction de la cible pour 2-acétoxytridécano**

Les meilleures 25 résultats sont représentés en pourcentages dans le diagramme circulaire (figure 74 ), dont les principaux sites de cible liée aux ligand (2-acétoxytridécano) est l'enzyme kinase avec une estimation de 36 % et les 4 sites (des enzyme, canal tensiodépendant, canal ionotrope sensible au ligand et le récepteur couplé à la protéine G de la famille A exprimés par un pourcentage de 8%. Et une estimation de 4% pour les sites restants( autre protéine cytosolique, le récepteur couplé à la protéine G de la famille C, le récepteur nucléaire, phosphatase, oxydoréductase, cytochrome P450 et le phosphodiesterase).

### 1.3.4. Carte graphique des pharmacophores

Les pharmacophores sont des représentation géométriques des atomes actifs d'une molécule utilisé pour la création des nouveaux médicaments qui peuvent être créés grâce à la modélisation en 3 D.

La modélisation des pharmacophore a été réalisé par logiciel « MOE » pour le complexe (enzyme IL-6 et les 7 ligands de la plante) sélectionnées.

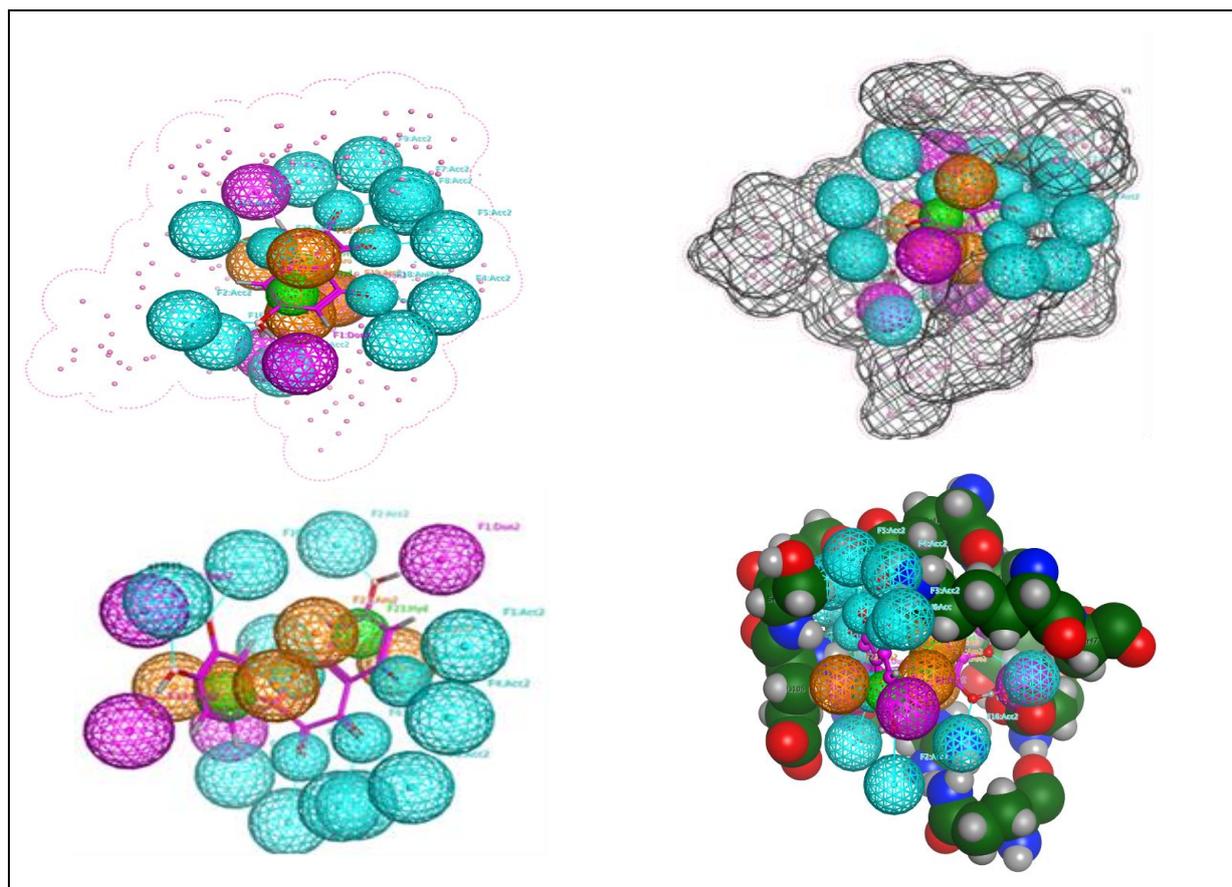


Figure 75 : Pharmacophore complexe (Quercétine-IL-6)



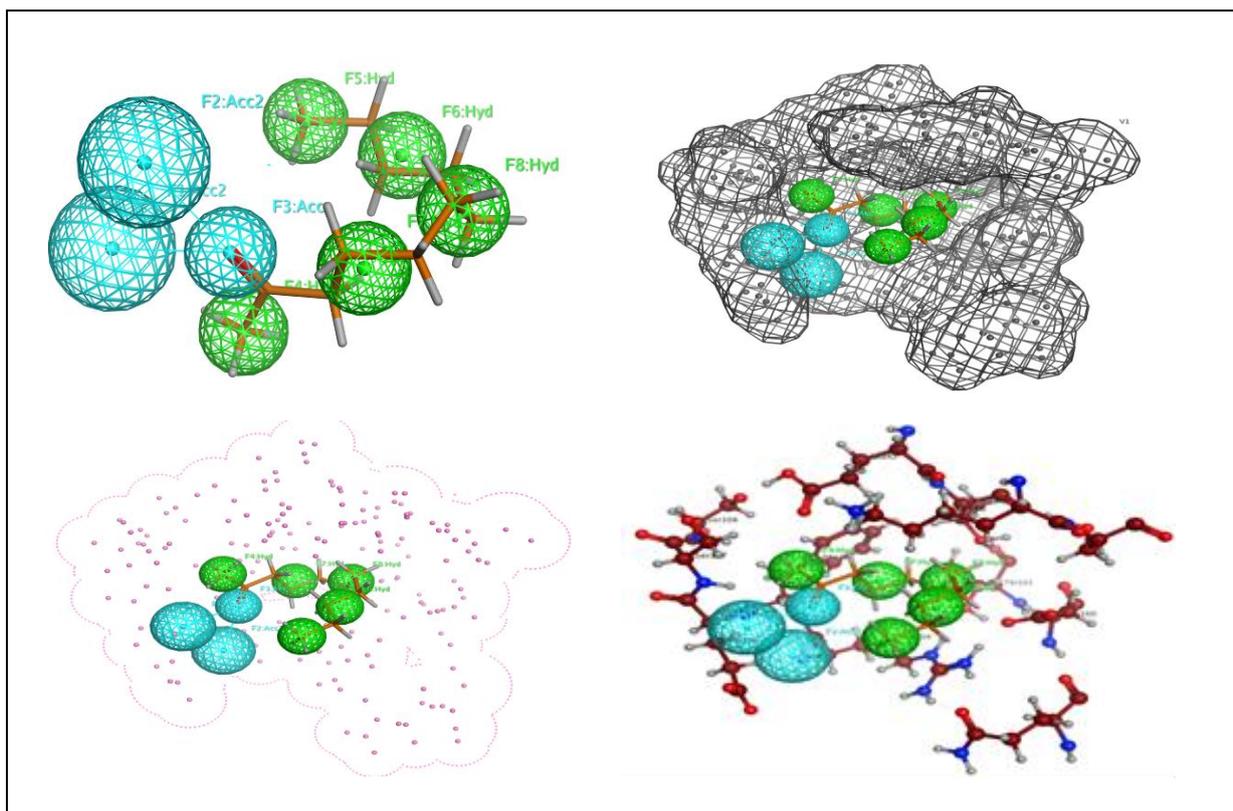


Figure 78 : Pharmacophore complexe (2-Undecanone -IL-6)

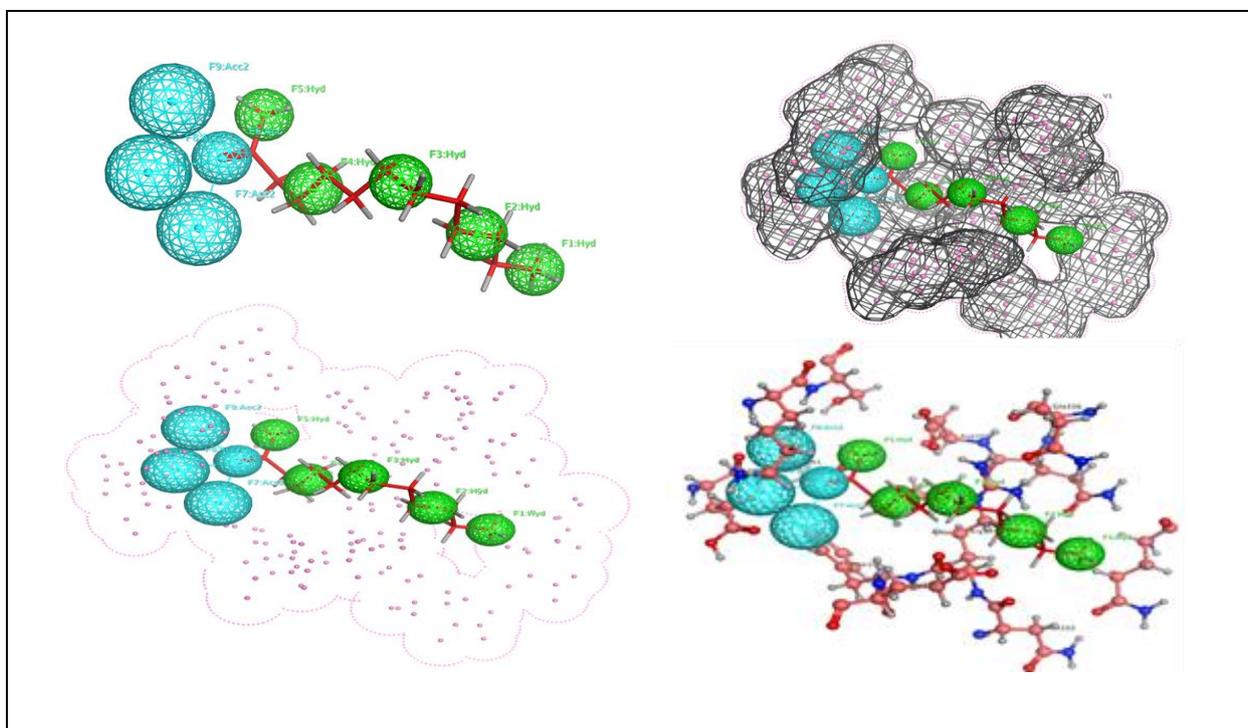


Figure 79 : Pharmacophore complexe (2-Tridecanone-IL-6)

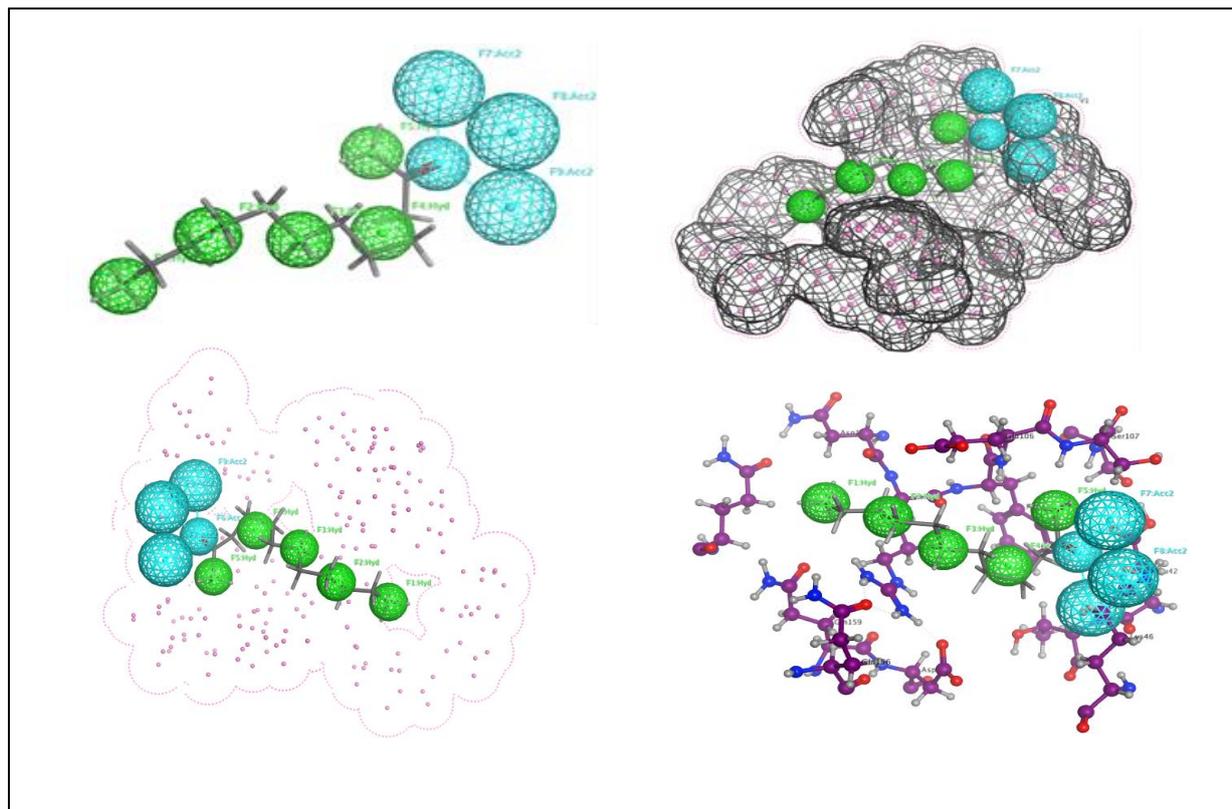


Figure 80 : Pharmacophore complexe (2-Dodecanone-IL-6)

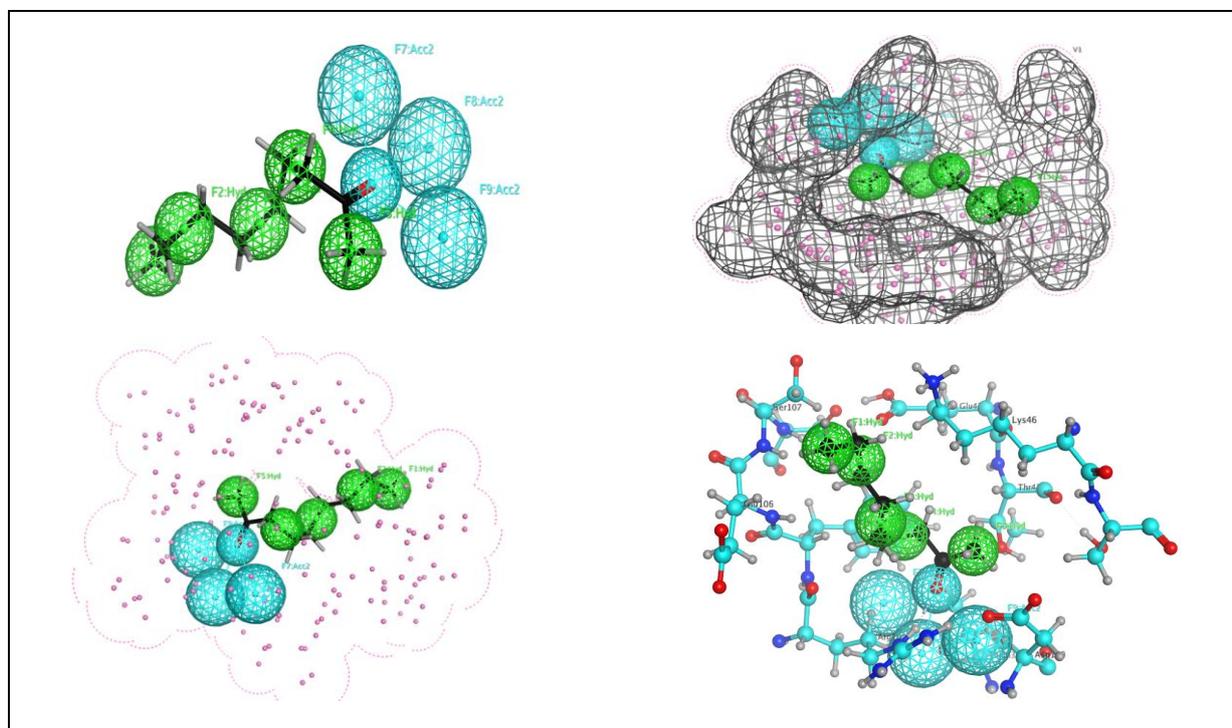


Figure 81 : Pharmacophore complexe (2-Nonanone -IL-6)

Les interactions entre l'enzyme et les ligands (figure 75-81), dont la couleur bleue représente les accepteurs de liaisons hydrogènes, couleur orange-aromatique, couleur verte-hydrophobe et couleur violette donneur de liaisons hydrogène

- Le (Quercétine) a montré 4 liaisons donneur d'hydrogène ainsi que 14 liaisons accepteur d'hydrogène, 5 aromatiques et 2 groupes hydrophobes.
- Le (2-acétoxytridécanone) a montré 3 liaisons accepteurs d'hydrogène et 10 hydrophobes.
- Le (2-tétradécanone) a montré 4 liaisons accepteurs d'hydrogène et 9 groupes hydrophobes.
- Le (2-undécanone) a montré 3 liaisons accepteurs d'hydrogène ainsi que 5 hydrophobes.
- Et les 3 ligands (2-tridécanone, 2-dodécanone et le 2-nonanone) ont montré un nombre similaire des liaisons avec 4 liaisons accepteurs d'hydrogène et 5 groupes hydrophobes.

D'une façon générale, les sept ligands de la plante ont montré un bon nombre de liaisons avec le pharmacophore (Interleukin-6).

### 1.3.5. Dynamiques moléculaire

La simulation des dynamique moléculaire a été réalisé par le serveur en ligne « IMOD » effectué pour le complexe de l'enzyme (IL-6) et le meilleur ligand sélectionné (2-acetoxytridecane).

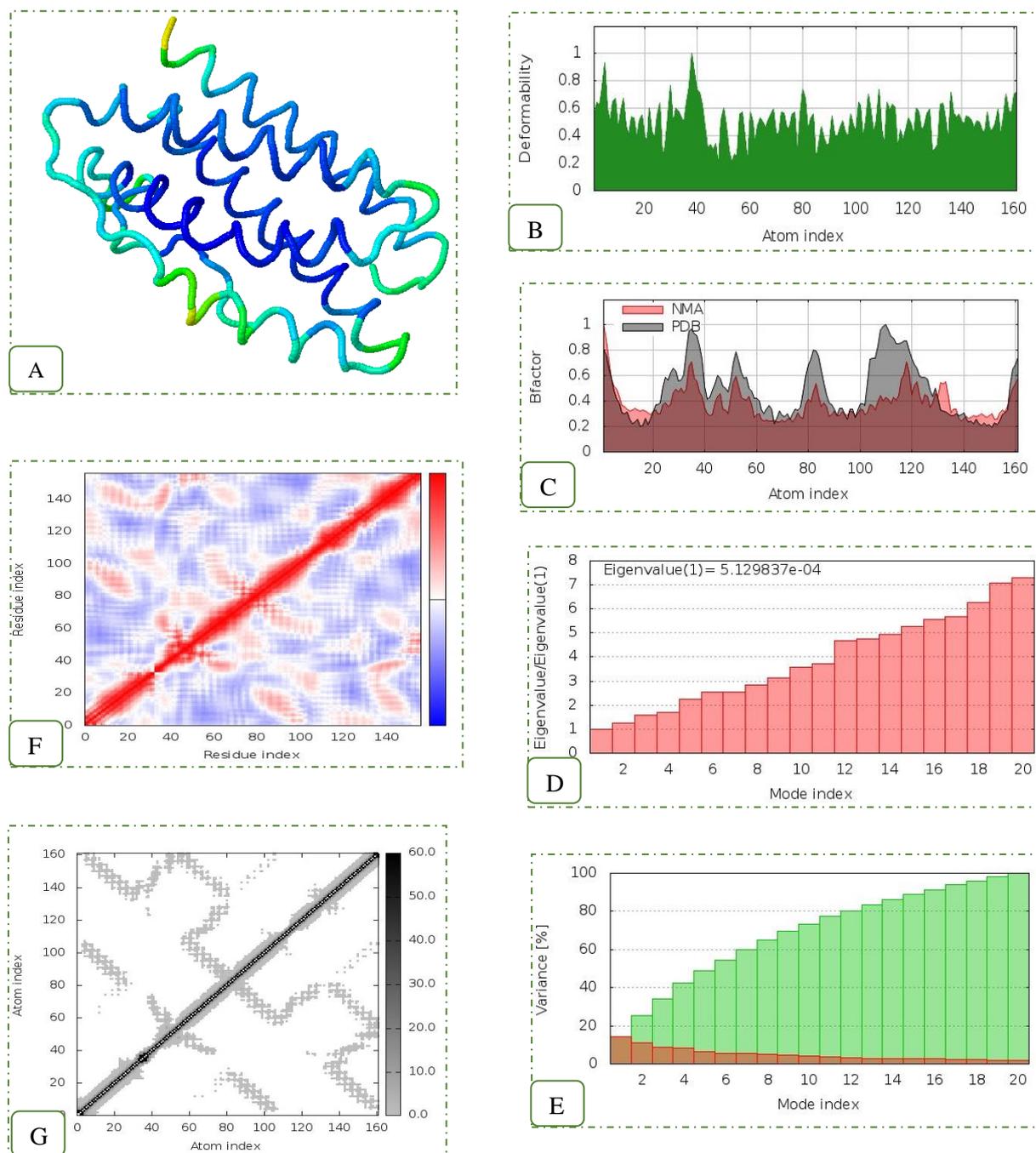


Figure 82: Résultats de la simulation de la dynamique moléculaire de complexe (2-acetoxytridecane-IL-6)

Les Résultats de la dynamique moléculaire du complexe sont représentés dans la figure (82) dont (A) mobilité NMA ; (B) déformabilité ; (C) facteur B ; (D) valeurs propres ; (E) variance (Les barres colorées indiquent les variances individuelles (rouges) et cumulatives (vertes) ; (F) Carte de covariance (les mouvements corrélés (rouge), non corrélés (blanc) ou anti-corrélés (bleu) ; (G) Réseau élastique (les régions grises plus foncées indiquent des régions plus rigides du complexe ).

- ✓ Le diagramme de déformabilité (B) illustre l'analyse du complexe (2-acetoxytridecane-IL6) en mode normal (NMA). La carte de déformabilité complexe illustre les pics de la carte correspondant à la région protéique déformable.
- ✓ . Le graphique (C ) du facteur B du complexe permet une visualisation et une compréhension faciles de la comparaison entre le champ NMA et PDB du complexe.
- ✓ Le graphique (D) montre La valeur propre du complexe dont Le complexe ancré a généré une valeur propre  $5.129837e-06$ . Cette valeur propre liée à chaque mode normal représente la rigidité du mouvement. Sa valeur est directement liée à l'énergie nécessaire pour déformer la structure. Dont la déformation est plus facile lorsque la valeur propre est plus faible.
- ✓ Sur le graphe (E) des variances , la couleur rouge indique la variance individuelle ainsi que le vert indique la variance cumulée
- ✓ La carte (F) de covariance de complexe indique en couleur rouge le mouvement corrélé entre une paire de résidus, ainsi que le mouvement non corrélé est indiqué par la couleur blanche et finalement la couleur bleue montre le mouvement anti-corrélé de
- ✓ La carte élastique (G) Le modèle de réseau élastique définit des paires d'atomes reliés. Dont la couleur grise foncé indique les régions les plus rigides .

L'étude de la dynamique moléculaire de complexe (2-acetoxytridecane-IL-6) a montré une déformabilité assez importante (Graphe B), ainsi qu'une valeur propre (Eigenvalue) élevée égale à  $5.129837e-06$  ( Graphe D) ce qui indique une difficile déformation de la structure, et puis la carte des variance (E) a montré que la variance cumulé indiqué en vert à un degré plus élevé que la variance individuelle indiqué en rouge, et enfin la carte de covariance (Graphe F) et la carte élastique (G) ont montré respectivement des zone de corrélation et une rigidité de complexe importante dont les résultats de la dynamique moléculaire de complexe (2- acetoxytridecane-IL-6) en générale ont été assez satisfaisantes .

Selon les résultats de cette étude, le ligand (2-acétoxytridécano) de la plante *Ruta chalepensis*, qui représente un pourcentage de (8,75%), d'huile essentielle s'est avéré être un inhibiteur efficace de l'enzyme (IL-6) par rapport à d'autres ligands, ainsi que ses résultats d'amarrage et de test sont satisfaisants par rapport aux médicaments contre les rhumatismes, il semble donc être un remède naturel pouvant être l'utilisé comme médicament potentiel (anti-IL-6) pour le traitement des rhumatismes.

### Conclusion

L'objectif principale de notre étude est d'analyser la capacité de nouveaux composés naturels tels que (Quercétine ; 2-acétoxytridécano ; 2-tétradécano ; 2-Undécano ; 2-Tridécano ; 2-Dodécano et le 2-Nonano) de la plante *Ruta chalepensis* en tant qu'inhibiteurs de l'enzyme (IL-6) agent responsable des maladies rhumatismale . Grâce à une étude In silico Ces composés sont testés pour l'inhibition de cette enzyme.

Le Docking moléculaire a été effectuée pour l'étude des interactions entre ces nouveaux composés de la plante et l'enzyme intéressé dont le score de l'amarrage a été prise en tant qu'index pour la sélection des meilleures molécules . ainsi qu'une enquête sur les résultats des tests de propriétés Drug-likeness, ADME/Toxicité, Prédiction PASS, site du métabolisme P450 (SOM), la cible moléculaire, la cartographie de Pharmacophore, la simulation de la dynamique moléculaire ont été réalisées pour tester les propriétés médicamenteuses des meilleurs ligands.

Les ligands qui ont fait l'objet de cette étude ont montrés des résultats assez identiques et très satisfaisants dans tous les aspects pris en compte dans notre étude .Portants le ligand (2-acétoxytridécano ) a été classé en tête de liste avec des meilleurs résultats en général dont 'il a été sélectionné comme un médicaments candidat contre le rhumatisme vue son affinité de liaison élevé et ces interactions stable avec l'enzyme (IL-6)

Enfin à partir de cette étude In silico nous pouvons déduire que les composants de l'huile essentiel de *Ruta chalepensis* peuvent inhiber le cible de (IL-6) ce qui pourrait probablement réduire l'inflammation rhumatismal causé par ces cytokines.

Bien que ces résultats soient appréciables In silico, nous encourageons la poursuite d'autres étude plus approfondie sur les autre ligands vue leur assez similitude dans tous les propriétés étudiées ainsi de réalisé plus d'étude In silico pour une prise en compte sérieuse des maladies rhumatismale.

# Conclusion Générale

## Et Perspectives

## CONCLUSION GÉNÉRALE

---

Ce travail, apporte sur l'étude de la plante *Ruta chalepensis* dans la région de Tlemcen (Ghazaouet), dont nous avons initié notre travail par une synthèse bibliographique qui rassemble tous les informations liée à cette plante, notamment la famille, le genre, les caractéristiques botanique, la répartition géographique, la systématique...etc. Ainsi que ses diverses utilisations principalement dans le domaine médicinale.

Deuxièmement l'étude bioclimatique, nous a montré que notre station d'étude appartient au climat méditerranéen, et qu'elle est situé dans l'étage bioclimatique semi-aride à hiver tempéré et chaud, ce qui favorise le développement de notre espèce.

L'étude de la diversité floristique mené dans la région de Ghazaouet nous a permet de dévoiler les principaux famille présentes, où nous avons marqué une dominance des Astéracées, Lamiacées et des poacées, qui sont remarquable par leur résistance aux stress climatiques, ainsi la station a marqué une dominance des herbacées annuelle ou thérophytes qui indiquent la présence des phénomènes de thérophytisation

L'indice de perturbation est très élevé représenté avec 69% ce qui confirme la présence d'une forte pression anthropique, qui a conduit à une nette dégradation de la région .

Pour le type biogéographique, la zone d'étude a marqué une dominance importante des espèces méditerranéenne qui occupent presque la moitié de l'inventaire floristique propre à la station .

Les valeurs des indices de diversité (Shannon, Simpson, Margalef et l'équitabilité) ont montré que la station d'étude présente une forte diversité d'espèces .

L'étude histologique effectuer sur la plante *Ruta chalepensis* aux niveau de la tige, racine et pétiole , nous a permis de déterminer la structure des tissus qui composent la plante, en précisant la fonction et l'importance de chaque tissu. Le parenchyme de remplissage représente le tissu le plus abondant dans la tige et le pétiole, dont sa fonction est de stocker et d'assimiler l'eau, pour assurer ainsi la résistance de la plante à la chaleur. De côté histométrique les tissus semblaient différents en épaisseur entre les différents organes étudier.

L'étude phytochimique vise à améliorer l'aspect expérimental de ce travail, grâce à une étude « In silico » qui comprend l'évaluation de potentiel thérapeutique des composants chimiques de *Ruta chalepensis*, essentiellement les huiles essentielles et les molécules de flavonoïdes et d'alcaloïdes. Dans cette étude, la maladie de rhumatisme a été prise comme cas principal. La modélisation moléculaire a été utilisée pour étudier la capacité d'inhibition des ligands de la plante sur l'enzyme (interleukine-6), et les résultats ont été comparés avec des médicaments contre les maladies rhumatismales .

Le Docking moléculaire avec l'enzyme (IL-6) et les ligands de la plante sélectionnées, (Quercétine ;2-acetoxytridecane ;2-tetradecanone ;2-Undecanone ; 2 Tridecanone ;2-Dodecanone et le 2-Nonanone) ont montrées des résultats assez identiques et très satisfaisants dans tous les aspects pris en compte dans notre étude .Portant le (2-acetoxytridecane ) a été classé en tête de liste avec des meilleurs résultats en général dont 'il a été sélectionné comme un médicaments candidat contre le rhumatisme vue son affinité de liaison élevé et ces interactions stable avec l'enzyme (IL-6).

Cette étude nous a permis de confirmer que les extraits de la plante *Ruta chalepensis* peuvent être utilisé comme un traitement efficace et surtout naturel pour les maladies rhumatismales.

### Perspectives

Pour la poursuite de cette étude, Ça serait souhaitable de traiter les points suivants :

- Dans une étude histologique ,il faut aborder la partie feuille de *Ruta chalepensis* sur des échantillons plus facile à manipuler pour l'obtention des meilleurs coupes histologiques.
- Vue les résultats satisfaisante de la modélisation moléculaire , nous encourageons une autre étude Insilico plus approfondie qui traite les autres molécules extrait de *Ruta chalepensis* et tester leur capacité inhibitrice sur d'autre maladies .
- La réalisation des étude in vitro de la plante *Ruta chalepensis* pour la vérification de son pouvoir thérapeutique contre la maladie de rhumatisme.
- La valorisation des autres espèces médicinales de la région de Tlemcen pour le traitement de divers maladies, ainsi que d'encourager les traitements à base naturel.

# Références Bibliographiques

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ♣ **ABDELLI I ; HASSANI F ; BEKKEL BRIKCI S & GHALEM D, 2020.** Étude in silico de l'inhibition du récepteur de l'enzyme de conversion 2 de l'angiotensine du COVID-19 par les composants d' *Ammoides verticillata* récoltés dans l'ouest algérien. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics .Volume 39 :(9). [<https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1763199> ].
- ♣ **AGEEL A M ; TARIQ M ; MOSSA J S ; AL-YAHYA M A & AL-SAID M S, 1987.** Plants used in Saudi Folk Medicine. King Saud University Press, Riyadh-K.S.A. 390p.
- ♣ **AIDAOUI W ; BOULHOULOU KH & MENASRI A N, 2013.** Contribution à L'étude De L'effet De Deux Plantes (*Bêta Vulgaris Et Ruta Chalepensis*) Sur Les Complications Du Diabète. Mémoire De Master. Université 08 Mai 1945.Guelma.P69.
- ♣ **AIDOUD A, 1997.** Fonctionnement Des Écosystèmes Méditerranéens. Académie De Toulouse.50p. [<https://www.academia.edu/download/32689135/conf03.pdf> ]
- ♣ **AIT MY, 2006 .** Plantes Médicinales De Kabylie. Ed. Ibispress. Paris. 293pp.
- ♣ **ALCARAZ C, 1982.** La Végétation De l'Ouest Algérien .Thèse D'état. Univ. Perpignan. 415p.
- ♣ **ALLAM S, 2014.** Contribution À Une Étude Écologique De Genre *Phillyrea* Dans la région De Tlemcen. Mémoire De Master En Pathologie Des Écosystèmes. Université Abou Bekr Belkaid.Tlemcen.72p.
- ♣ **A.N.A.T (Agence Nationale d'Aménagement du territoire) , 2000.** Schéma d'organisation de l'armature urbaine « Nord-Ouest »-ville de Ghazaouet. Mission I. Diagnostic et état des lieux.53p.
- ♣ **ANTON R ; CARERE A ; DELMULLE L ; CORRADO L G ; RIETJENS I ; SILANO V ; SPEIJERS G, 2009.** Compendium Of Botanicals That Have Been Reported To Contain Toxic, Addictive, Psychotropic Or Other Substances Of Concern. Efsa Journal. 7(9): 1 - 100.
- ♣ **ARRAULT A, 2007.**Stratégies De Docking-Scoring Assistées Par Analyse De Données.Application Au Criblage Virtuel Des Cibles Thérapeutiques Cox-2 Et Ppar Gamma,France.Université D'orléans.28-29.
- ♣ **ATTOU A, 2011.** Contribution À L'étude Phytochimique Et Activités Biologiques Des Extraits De La Plante *Ruta Chalepensis* (Fidjel) De La Région D'ain Témouchent. Mémoire Soutenue Publiquement En Vue De L'obtention Du Diplôme De Magister En Biologie.Université De Tlemcen. 119 P.
- ♣ **BABA AISSA F, 1999.** Les Plantes Médicinales En Algérie, Ed. Addiwane, Alger. 184p.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ♣ **BABALI B, 2010.**Inventaire De Tapis Végétal De La Région De Tlemcen :Aspect Botanique Et Biogéographique. Mémoire De Master En Écologie Et Environnement. Université Abou Bekr Belkaid.Tlemcen.126p.
- ♣ **BAGNOULS F & GAUSSEN H, 1953 .** Saison Sèche Et Indice Xérothermique. Bull. Soc. Hist. Nat. Toulouse (88). Pp. 3-4 Et 193-239.
- ♣ **BAGNOULS F & GAUSSEN H, 1957.**Les Climats Biologiques Et Leur Classification. Ann. Géog. Fr. LXVI.335, Pp.193-220.
- ♣ **BAGNOULS F & GAUSSEN H, 1953.**Saison Sèche Et Indice Xérothermique. Doc. Cart. Prod. Veg. Art. 8. Toulouse. P 47+1 Carte.
- ♣ **BELABEDDOU A & MIR H, 2019.** Utilisation Des Plantes Médicinales En Rhumatologie: Evaluation De La Prévalence Et Des Facteurs Sociodémographique Et Médicaux Associés. Mémoire De Master En Biologie. Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem Faculté Des Sciences De La Nature Et De La Vie.118p.
- ♣ **BELGAT S, 2001 .** Le Littoral Algérien : Climatologie, Géopédologie, Syntaxonomie, édaphologie et relation sol –végétation. Thèse de Doctorat . Sci. Agr. I.N.A. El Harrach. 261p.
- ♣ **BELHARRANE W, 2014.**Contribution à l'étude de cortège floristique de *Ricinus communis*(famille des Euphorbiacées) dans la région de Tlemcen. Mémoire de Master en écologie végétale et environnement. Université Abou Bekr Belkaid. Tlemcen.P111.
- ♣ **BELLAKHDAR J, 1997.**la pharmacopée marocaine traditionnelle.Médecine arabe ancienne et savoirs populaire.Ibis Press.Ed .Paris .
- ♣ **BENABADJI N & BOUAZZA M, 2000.** Contribution à une étude bioclimatique de la steppe à *Artemisia herba-alba*.Asso. Dans l'Oranie :Algérie occidentale. Rev. Sécheresse 11 (2) : 117-123.
- ♣ **BENABADJI N, 1991.** Etude phyto-écologique de la steppe à *Artemisia inculta* au sud de Sebdou (Oranie-Algérie). Doct. Sciences et technique. St Jérôme. Aix- Marseille III. 119p.
- ♣ **BENISTON N T, 1984.** Fleurs d'Algérie. Entreprise nationale du livre, N° d'édition/1822/84. Alger. 120p.
- ♣ **BENKIKI N, 2006.** Etude Phytochimique Des Plantes Médicinales Algériennes :*Ruta montana,Matricaria pubescens Et Hypericum perforatum*.Thèse De Doctorat En Chimie.Université El Hadj Lakhdar :Batna.198p.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

---

- ♣ **BENMANSOUR, 2017.** Intérêt Écologique De L'application De La Norme Iso 14001 (Sme) Au Sein De L'usine D'électrolyse De Zinc (Ghazaouet). Master En Pathologie Des Écosystèmes. Université Abou Bekr Belkaid. Tlemcen.52p.
- ♣ **BERGHEUL S, 2017.** Etude De L'activité Antimicrobienne Et Bioinsecticide De *Ruta Chalepensis* L., *R. Angustifolia* Pers Et *Ruta Chalepensis* L, *Ruta Angustifolia* Perset *Haplophyllum Tuberculatum*(Forsk.) A.Juss.Vis-A-Vis De Quelques *Haplophyllum Tuberculatum* (Forsk.) A.Juss.Vis-A-Vis De Bioagresseurs De La Culture De Tomate Quelques Bioagresseurs De La Culture De Tomate (*Lycopersicum Esculentum* Mill).Thèse De Doctorat. Université Abdelhamid Ibn Badis : Mostaganem.256p.
- ♣ **BOCK B, 2011.** *Ruta Chalepensis* L. Bdnff, Tela Botanica, 4(2).
- ♣ **BOIZOT N & CHARPENTIER J P, 2006.** Méthode Rapide D'évaluation Du Contenu En Composés Phénoliques Des Organes D'un Arbre Forestier. Méthodes Et Outils Pour D'observation Et L'évaluation Des Milieux Forestiens, Prairiaux Et Aquatiques. INRA.79-82.
- ♣ **BONNIER G, 1999.** La Grande Flore en Couleur. Ed : BELIN. Tome 3. 205 - 206
- ♣ **BOSSARD R & CUISANCE P, 1981.** Arbres Et Arbustes D'ornement Des Régions Tempérées Et Méditerranéennes. Paris France.
- ♣ **BOUCHERIT H, 2012.**Etude Théorique Des Interactions Intervenant Dans L'inhibition De La Méthionine Aminopeptidase De *Mycobacterium Tuberculosis* Par Diverse Molecules.Thèse De Magister En Biochimie.Constantine. Université Mentouri. Constantine.Algérie. 71p.
- ♣ **BOUDY P, 1951.** Économie forestière de la Nord-africaine, description forestière de l'Algérie.Ed Larousse. Tom IV. Paris
- ♣ **BOUGHENDJIOUA H, 2019.** Yield, Chemical Composition And Antibacterial Activity Of *Ruta Chalepensis* L. Essential Oil Growing Spontaneously In Algeria. Pharmacy & Pharmacology International Journal. 7(1):33–36.
- ♣ **BOUHADJERA W, 2017.** Étude histométrique de l'espèce *Inula viscosa*, dans la région de Tlemcen. Master En Écologie végétale et environnement. Université De Tlemcen.72p.
- ♣ **BOUNASLA Y & KOUIDRI A, 2008.** Utilisation Des Rutaceae Dans La Lutte Anti-Bacterienne. Mémoire Des Études Supérieures En Biologie. Université Mohamed Boudhif : M'sila.33p.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

---

- ♣ **BOUREBABA L & BOULEMREDJ Z, 2011.** Activités Antioxydants Des Polyphénols Et De L'huile Essentielle De *Ruta chalepensis*. Mémoire De Master En Pharmacologie Moléculaire. Université Abderrahmane Mira-Bejaia.84p.
- ♣ **BOUROUIS N E & MERAZKA F ,2018.** Étude Des Huiles Essentielles De *Ruta Chalepensis* et *Achillea ligustica* et évaluation de leur activité biologique.Mémoire de Master en Toxicologie Fondamentale et Appliquée. Université Med-SeddikBenyahia. Jijel.79p.
- ♣ **BRUNETON J, 2005.** Plantes Toxiques Dangereux Pour L'homme Et Les Animaux. 3dmc Edition. Ed. Tec & Doc Lavoisier. Paris. 505p.
- ♣ **CANDIL M & ZUFFEREY P, 2017.** Anti-IL-6 : nouvelles perspectives thérapeutiques. Rev Med Suisse ; 13 : 105-9.
- ♣ **CHAABANE A, 1993 .**Étude de la végétation du littoral septentrional de la Tunisie : Typologie, Syntaxonomie et éléments d'aménagement. Thèse de Doctorat .Es. Sci. Univ. Aix Marseille III : 338p.
- ♣ **CHARIF N & ALLOU H, 2014.** Contribution À L'étude Phytochimique Et Activités Biologiques Des Extraits De La Plante *Ruta chalepensis* De La Région De Bordj Bou Arreridj. Mémoire De Master En Biotechnologie Et Protection Des Végétaux. Université Mohamed El Bachir El Ibrahim B.B.A.55p.
- ♣ **CLEVELY A & RICHMOND K, 1997.**Plantes Et Herbes Aromatiques, Connaître Et Préparer. Larousse Paris.
- ♣ **COLEBATCH AN ; EDWARDS CJ ; OSTERGAARD M, 2013.** Eular Recommendations
- ♣ **CRONQUIST A, 1988.** The Evolution Classification Of Flowering Plants. 2nd Ed. The New York Botanical Garden : New York. 555p.
- ♣ **DAGET PH, 1977.** Le Bioclimat Méditerranéen, Caractères Généraux, Modes De Caractérisation. Végétation. 34 :1. 20 P.
- ♣ **DE JUSSIEU A L, 1789.** Genera Plantarum, 296p.In [**BENKIKI N,2005.**Etude Phytochimique Des Plantes Médicinales Algériennes :*Ruta montana,Matricaria pubescens* Et *Hypericum perforiatum*.Thèse De Doctorat.Université El-Hadj Lakhdar Batna.198p].
- ♣ **DE MARTONE E, 1926.**Une Nouvelle Fonction Climatologique, L'indice D'aridité. Kamétéo. 449-459pp.
- ♣ **DEBRACH J, 1959.**Notes Sur Les Climat Du Maroc Occidental, Maroc Méridional.32,342 :1122-1134.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ♣ **DJBAILI S, 1978** . Recherches Phytoécologiques Et Phytosociologiques Sur La Végétation Des Hautes Plaines Steppiques Et De l'Atlas Saharien Algérien. Thèse De Doctorat . Univ. Languedoc. Montpellier. 229p.
- ♣ **DJEBAILI S, 1984**. Steppe algérienne, phytosociologie et écologie O.P.U. Alger. 127p.
- ♣ **DOBIGNARD A & CHATELAIN C, 2010-2013**. Index Synonymique De La Flore d'Afrique Du Nord (4 Vol.). Genève : C. J. B. G.
- ♣ **DODT K C, 1996**. The Essential Oils Book (Creating Personal Blends For Mind And Body). Ed: Storey Books. P 21 - 52.
- ♣ **DOUIDI A, 2017**. Contribution À La Modélisation Des Interactions Dans Les Biomolécules : Cas Du Peptide C / Gpr40. Mémoire De Master. En Biologie Moléculaire Et Génétique. Université De Tlemcen. 86p.
- ♣ **DOUZET R, 2007**. Petit lexique de botanique L'usage Du Débutant.
- ♣ **DUCHAUFOR PH, 1977**. Pédologie. pédogénèse et classification. Tome I .Masson et Cie Edit. Paris. 477p.
- ♣ **DUKE A J ; DUKE PA K & DUCHELLIE J L, 2008** . Duke's Handbook Of Medicinal Plants Of The Bible. Ed: Crc Press, Pp 394 – 397.
- ♣ **DURAND J H, 1954**. "Les sols d'Algérie" . Alger S.E.S. 243P.
- ♣ **DURANDE, 1782**. Notions Élémentaires De Botanique. 284p. In [**BENKIKI N, 2005**. Etude Phytochimique Des Plantes Médicinales Algériennes : *Ruta montana*, *Matricaria pubescens* Et *Hypericum perforatum*. Thèse De Doctorat. Université El-Hadj Lakhdar : Batna. 198p].
- ♣ **DUVAL J, 1992**. La Culture De La Rue. Agro-Blo. 3: 6-45.
- ♣ **EBERHARD T ; ROBERT A & ANNEISE L, 2005**. Plantes Aromatiques: Epices, Aromates, Condiment Et Leurs Huiles Essentielles. Ed. Tee & Doc, Paris, 521p.
- ♣ **EL SAYED K ; AL-SAID M S ; EL-FERALY F S & ROSS S A, 2000**. New Quinoline Alkaloids From *Ruta Chalepensis*. J. Nat. Prod. 63: 995 - 997.
- ♣ **EL-TAWIL B A H, 1983**. Chemical Constituents Of Indigenous Plants Used In Native Medicines Of Saudi Arabia. II. Arab Gulf Journal Of Scientific Research 1(2), 395-402.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ♣ **EMBERGER L, 1930.** Sur La Formule Climatique Applicable En Géographie Botanique C.R.A.Cad.Sc ; 1991 :389-390 P.
- ♣ **EMBERGER L, 1933.**Nouvelle Contribution À L'étude De La Classification Des Groupements Végétaux .Rev.Gen.Bot. : 473-486P.
- ♣ **EMBERGER L, 1942.**Un Projet De Classification Des Climats Du Point De Vue Phytogéographique .Bull. Sc. Hist.Nat.Toulouse, 77 :97-124 P.
- ♣ **EMBERGER L, 1955.**Une classification biogéographique des climats. Rev. Trav. Labo. Bot. Zool. Fac. Sci. Montpellier. 7 :1-43 P.
- ♣ **EMBERGER L, 1955.**Une Classification Biogéographique Des Climats. Rev. Trav. Labo. Bot. Zool. Fac. Sci, Montpellier. 7 :1-43 P.
- ♣ **EMBERGER L, 1939** .Aperçu Général Sur La Végétation Du Maroc .Verof. Geobot. Inst. Rubel Zurich, 14 Pp : 40-157P.
- ♣ **ERIC A ; MARIE CHRISTOPHE B ; JEAN-MICHEL D, 2010.** Interleukine-6 : de la découverte de la cytokine au développement d'un traitement ciblé. Faculté de Médecine, Centre Médical Universitaire, 1211 Genève. Suisse. Revue du Rhumatisme 77 S16-S22. [[https://scihub.se/10.1016/S1169-8330\(10\)70004-1](https://scihub.se/10.1016/S1169-8330(10)70004-1)].
- ♣ **FACCHINI P J, 2001.** Alkaloid Biosynthesis In Plants: Biochemistry, Cell Biology, Molecular Regulation, And Metabolic Engineering Applications. Annu. Rev. Plant Physiol. Plant Mol. Biol. 52: 29 - 66.
- ♣ **FAO (FOOD AND AGRICULTURE ORGANIZATION), 2012.** État Actuel Des Ressources Génétiques Forestières Mondiales. Rapport National Algérie. Rome : 63 P.
- ♣ **FAYET & GUILLAUME, 2010.**Developement De Models Qspr Pour Prediction Des Propriété D'explosibilité Des Composés Nitroaromatiques.Thèse De Doctorat.Chimie.Paris Tech
- ♣ **FFORNACIARI G, 1990.**Paleodiel Research On Proto-Eneolithic Skeletal Remains Of Pianovento( Palma Di Montechiaro,Agrigento, Sicily) By Atomic Absorption Spectrometry, Rivista Di Antropologia.68,129\_140pp.
- ♣ **FONDATION ARTHRITIS, 2012-2016** .[ <https://fondation-arthritis.org/>].
- ♣ **FRANÇOIS C D & NIESTLE S A, 2000.** Dictionnaire Etymologique De Botanique. Ed. Lausanne (Switzerland) : Paris.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ♣ **GAUSSEN H ; OZENDA P & LEROY J F, 1982** . Précis De Botanique, Végétaux Supérieurs. Tome I. Ed. Masson. Paris. 600p.
- ♣ **GERARDO C T, 2011**. Phytochimie De *Zanthoxylum chiloperone* Var. *Angustifolium* (Rutaceae). Chimie Et Pharmacochimie De La Canthin-6-One. Thèse De Doctorat. Université Paris-Sud 11.7p.
- ♣ **GUARDIA P, 1975** .Géodynamique de la marge alpine de continent africain d'après l'étude de l'oranie Nord occidentale. Relations structurale et paléogéographique entre le tell extrême et l'avant pays atlassique. Thèse 3ème cycle.Univ. Nice. 285 p.
- ♣ **GÜNAYDIN K & SAVCIB S, 2005**. Phytochemical Studies On *Ruta Chalepensis* (Lam.) Lamarck. Natural Product Research, 19 (3) : 203 – 210.
- ♣ **HADJADJ AOUL S, 1995**. Les peuplements du Thuya de Berbérie (*Tetraclinis articulata*Vahl. Master) en Algérie. Phyto-écologie, syntaxonomie, potentialités sylvicoles. Thèse doct. En-Sci. Univ. Aix-Marseille III. 155 p.
- ♣ **HADJADJ K ; BENAÏSSA M ; MAHAMMEDI M ; OURAGH A & RAHMOUE A, 2019**. Importance Des Plantes Médicinales Pour La Population Rurale Du Parc National De Djebel Aïssa (Sud-Ouest Algérien). Revue De Botanique.N° 199 .[ Doi: [10.25518/0457-4184.1864](https://doi.org/10.25518/0457-4184.1864) ].
- ♣ **HASSANI F, 2013**. Étude Des Caelifères (Orthoptères) Et Caractérisation Floristique (Biodiversité Floristique) De Leur Biotope Dans Des Stations Localisées À Tlemcen Et Ain Temouchent. Régime Alimentaire De *Calliptamus barbarus* et *Sphingonotus rubescens*. Thèse De Doctorat En Ecologie Animale.Université De Tlemcen.200p.
- ♣ **HIRANO T ; YASUKAWA K ; HARADA H ; TAGA T ; WATANABE Y ; MATSUDA T ; KISHIMOTO T, 1986**. Complementary DNA For A Novel Human Interleukin (BSF-2) That Induces B Lymphocytes To Produce Immunoglobulin. Nature 324. 73-76, [doi :[10.1038/324073a01](https://doi.org/10.1038/324073a01)].
- ♣ **IAUK L ; MANGANO K ; RAPI SARDA A ; RAGUSA S ; MAIOLINO L ; MUSUMECI R ; COSTANZO R ; SERRA A & SPECIALE A, 2004**. Protection Against Murine Endotoxemia By Treatment With *Ruta chalepensis* L, A Plant With Anti-Inflammatory Properties.Journal Of Ethnopharmacology.90,267-272.
- ♣ **ILBERT H ; HOXHA V ; SAHI L ; COURIVAUD A ; CHAILAN C, 2016**. Le Marché Des Plantes Aromatiques Et Médicinales : Analyse Des Tendances Du Marché Mondial Et Stratégies Économiques En Albanie Et Algérie, CIHEAM, Option Méditerranéenne, Série B : Études Et Recherches 73. France .226 P.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ♣ **IMBERTY A ; BULEON A ; TRAN V & PEEREZ S, 1991.** Recent advances in Knowledge of starch structure. *Starch-Starke*. 43(10). 375-384
- ♣ **INFO CLIMAT** [ <https://www.infoclimat.fr/> ].
- ♣ **IUCN, 2005.** A Guide To Medicinal Plants In North Africa. Centre For Mediterranean Cooperation. Malaga. Spain. 209p. [ <https://www.uicnmed.org/nabp/database/HTM/PDF/p60.pdf> ]
- ♣ **JEAN-CLAUDE R , 2002.** Des Plantes Et Des Hommes, Octobre D'éditeurs : M.J, 247 . P8- P129.
- ♣ **JOSÉ R L B ; JOSÉ I A ; ENRIQUE S Q & PABLO CH, 2014.** iMODS: internal coordinates normal mode analysis server. *Nucleic Acids Res* ; 42(Web Server issue): W271–W276. [ doi: [10.1093/nar/gku339](https://doi.org/10.1093/nar/gku339) ].
- ♣ **JUDD W S ; CAMBEIL C S ; KELLOGG E A & STEVENS P, 2002.** Botanique Systématique Une Perspective Phylogénétique . 1er Edition. Ed De Boeck. Paris. 540 P.
- ♣ **KADIK B, 1983 .** Contribution À L'étude Du Pin d'Alep En Algérie : Ecologie, Dendrométrie, Morphologie . Thèse Doctorat. Etat. Aix-Marseille III. P313.
- ♣ **KOURTA DJ.** Maladies Des Articulations : Attention À La Mésothérapie !. Publié (28/10/2007). [ <http://www.santemaghreb.com/actus.asp?id=4500> ].
- ♣ **LAGUNIN A ; STEPANCHIKOVA A ; FILIMONOV D ; POROIKOV V, 2000.** PASS prediction of activity spectra for biologically active substance. *Bioinformatics*. 16p 747-748.
- ♣ **LAMARK JP, 1804.** Encyclopédie Méthodique, Ou Par Ordre De Matière Botanique. Agasse. Paris. 333-335.
- ♣ **LAMNAUER D & BATANOUNY K, 2005.** A Guide To Medicinal Plants In North Africa. Iucn-Centre For Mediterranean Cooperation Malaga. 241 – 244p.
- ♣ **LAOUAMRI S ; BIOUD B ; HAMDI CHERIF M ; ISSAD M S, 2008.** SFP-P161 – Epidémiologie – Le rhumatisme articulaire aigu en Algérie. Devenir et perspectives. Elsevier Masson SAS. 15 : p923-p1019. [Doi : [10.1016/S0929-693X\(08\)72291-7](https://doi.org/10.1016/S0929-693X(08)72291-7) ].
- ♣ **LE MOINE E, 2001.** Les Plantes : Aromatiques Et Médicinales. Ed : Moliere. Paris. P 92
- ♣ **LIEVRE K, 2004.** Modification De La Composition En Molécules Pharmaceutique (Furocoumarines) De La Rue Officinale (*Ruta Graveolens*) Par Transformation Génétique. Thèse De Doctorat . Ecole Nationale Supérieure D'agronomie Et Des Industries Alimentaires. 200 P.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

- ♣ **LIGUE SUISSE CONTRE LES RHUMATISMES, 1958.** Guide pratique [ <https://www.ligues-rhumatisme.ch/> ].
- ♣ **LIPINSKI E, 2001.** Semitic languages : outline of a comparative grammar. vol 80. Peeters Publishers.
- ♣ **LOITTA & DENNIS, 1988.** Advances In Molecular Modeling .Jai Pr Greenwich.
- ♣ **M.A.T.E (Ministère de l'Aménagement du Territoire et de l'Environnement), 2007.** Étude de pré investissement pour le hot spot de Ghazaouet : Algérie. Rapport de Phase II. 217p.
- ♣ **MAAMRA F & MAISSA N, 2018.** Caractérisation Des Enzymes Protéolytiques Des Souches Fongiques Isolées A Partir Du Sol Saharien. Mémoire De Master En Biochimie Appliquée. Université Echahid Hamma Lakhdar. El Oued. 105p.
- ♣ **MANSOUR S ; TARIQ M A ; YAHYA M A ; RAFATULLAH S ; GINNAWI O T & AGEEL A M, 1990.** Ethnopharmacol. 28 305-312.
- ♣ **MARILLER M, 2002.** Impact Des Maladies Rhumatismales Sur La Population Âgée En Suisse Et Saconsommation De Soins. These De Doctorat En Medecine. Universite De Lausanne – Faculte De Medecine. Suisse. 192p.
- ♣ **MEKKIOUI A, 1989.** Étude Bioclimatique Des Méditerranéennes Occidentales Et De L'ouest Algerien. Thèse D.E.S Dep. Bio. Fac. Sci. Uni. Tlemcen. 111p.
- ♣ **MERAD CHIALI R, 1973.** Contribution À La Connaissance De La Pharmacopée Traditionnelle Algérienne. Thèse De Doctorat D'État En Pharmacie. Institut Des Sciences Médicales. Pp 101- 370.
- ♣ **MERGHACHE S ; HAMZA M & TABTI B, 2009.** Étude physicochimique de l'huile essentielle de *Ruta Chalepensis L* de Tlemcen, Algérie. Afrique SCIENCE 05(1) 67 – 81.
- ♣ **MILTON G ; JOSE R ; PIRANI M L F ; SALATINO S R & BLANCO J A, 2008.** Kallunki Phylogeny of Rutaceae based on two noncoding regions from cp DNA American Journal of Botany 95(8).p 985-1005.
- ♣ **MIOULANE P, 2004 .** Encyclopédie Universelle Des 15000 Plantes Et Fleurs De Jardins. Larousse. Ed : Protea . P 7-50.
- ♣ **MOLÉCULAR OPERATING ENVIRONMENT « MOE », 2012.** Chemical Computing Group. Montreal .Quebec. Canada 10.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

---

- ♣ **NZAMBI J P D, 2013.** Profil Épidémiologique, Clinique, Biologique Et Radiologique Des Maladies Rhumatismales En Milieu Rural Congolais(Cas De La Zone De Santé De Gombe-Matadi, Bas-Congo). Mémoire En Médecine Interne. Université De Kinshasa. Congolais. [[https://www.memoireonline.com/05/17/9950/Profil-epidemiologique-clinique-biologique-et-radiologique-des-maladies-rhumatismales-en-milieu.html#\\_Toc373159559](https://www.memoireonline.com/05/17/9950/Profil-epidemiologique-clinique-biologique-et-radiologique-des-maladies-rhumatismales-en-milieu.html#_Toc373159559)]
- ♣ **ONM, 2011.** Office National de la Météorologie de Tlemcen.
- ♣ **OUMEDIENE N & AGHA O, 2013.** Contribution À L'étude De L'activité Biologique D'une Espèce Du Genre Ruta Djebel Tessala (Algérie Occidentale) Et À La Faisabilité D'un Plan De Conservation. Mémoire De Master En Agro Foresterie. Université Abou Bekr Belkaid .Tlemcen.103p.
- ♣ **PERRY L M, 1980.** Medicinal Plants of East and Southeast Asia. The MIT Press, Boston, MA. p.368.
- ♣ **POLLARD A M & HATCHER H, 1994.** The Chemical Analysis Of Oriental Ceramic Body Composition.Part 1 Wares From North China.Archaeometry.36,N°1,41-62pp.
- ♣ **QUEZEL P & SANTA S, 1963.** Nouvelle Flore De L'Algérie Et Des Régions Désertiques Méridionales. Vol. 1-2. Ed.Cnrs : Paris France.
- ♣ **REN W ; QIAO Z ;WANG H ; ZHU L ; ZHANG L, 2003.** Flavonoids: Promising Anticancer Agents. Medicinal Research Reviews, 23(4): 519 - 534.
- ♣ **RIVAS-MARTINEZ S, 1981.** Les Étages Bioclimatiques De La Péninsule Ibérique Anal.Gard.Bot. Madrid37(2). Pp :251-268.
- ♣ **ROONGTAWAN S & JANPEN T, 2014.** Chemical Constituents And Biological Activities Of *Zanthoxylum limonella* (Rutaceae). Tropical Journal Of Pharmaceutical Research. 13(12): 2119.[[Http://Www.Tjpr.Org](http://Www.Tjpr.Org) [Http://Dx.Doi.Org/10.4314/Tjpr.V13i12.25](http://Dx.Doi.Org/10.4314/Tjpr.V13i12.25)].
- ♣ **SAID O ; FULDER S ; KHALIL K ; AZAIZEH H ; KASSIS E & SAAD B, 2007.** Maintaining A physiological Blood glucose level with «Glucoselevel, A combination of four Anti-Diabets plants used in the traditional Arab Herbal Medicine.ECAM.p 1-8.
- ♣ **SAUVAGE CH, 1960.** Recherches géobotaniques sur le chêne liège au Maroc. Thèse de Doctorat Montpellier. Trav. Inst. Sci. Cherf. Série botanique. 21. 462p.
- ♣ **SELTZER P, 1946.** Le climat de l'Algérie. Inst. Météo. Univ. Alger : recueil des données. 219p.
- ♣ **SELWYN L S & COSTAIN C G, 1991.** Evaluation of silver-cleaning product.journal of the international institute for Conservation-Canadian group.16,3-16pp.

## RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUE

---

- ♣ **SIBA A, 2016.** Contribution À L'étude Du Bilan Floristique Dans Les Matorrals Sud Et Nord De Tlemcen. Mémoire De Magistère En En Phytodynamique Des Écosystèmes Matorrals Menacés. Université Abou bakr Belkaïd. Tlemcen.257p.
- ♣ **SINGH G, 2004.** Systématique D'usine : Une Approche Intégrée. Enfield, New Hampshire. Editeurs De La Science. 440-Isbn 1-57808-342-7. Pp438.
- ♣ **SRPV, 2006.** Suivre de la phénologie des cultures. 2p.
- ♣ **STEWART P, 1969.** Quotient pluviométrique et dégradation biosphérique. Bull.Soc. Hist. Nat. Afr. Nord 59. Pp 23-36.
- ♣ **SWINGLE W, 1918.** Merrillia, A New Rutaceous Genus Of The Tribe Citreae From The Malay Feninsula. Philippine. Journal Of Science 13. P 335-343.
- ♣ **SWINGLE W T, 1914.** Citropsis, A New Tropical African Genus Allied To Citrus. Journal Of Agricultural Research 1. P419-436
- ♣ **SWINGLE W T, 1915.** Merope Angulata, A Salt-Tolerant Plant Related To Citrus, From The Malay Archipelago. Journal Of The Washington Academy Of Sciences 5. P420-425.
- ♣ **SWINGLE W T, 1938.** A New Taxonomie Arrangement Of The Orange Subfamily Aurantiodeae. Journal Of The Washington Academy Of Sciences 28. P 530-552.
- ♣ **SWINGLE W T, 1939.** Clymenia And Burkillanthus, New Genera Also Three New Species Of Pleiospermium (Rutaceae-Aurantiodeae). Journal Of The Arnold Arboretum 20. P 250-233.
- ♣ **SWINGLE W T, 1940.** Limnocitrus, A New Genus, Also New Species Of Wenzelia, Paramignya And Atalantia (Rutaceae-Aurantiodeae). Journal Of The Anold Arboretum . P 21, 1-24
- ♣ **TAKHTAJAN A, 2009.** Flowering Plants. Ed 2: SPRINGER. P 33 - 41, 375.
- ♣ **TANIGUCHI T, 1995.** Signalisation Des Cytokines Par La Protéine Tyrosine Kinase Non Réceptrice. Sciences 268 : 251-255.
- ♣ **TINTHOIN R, 1948.** Les aspects physiques de tell Oranie, essai de morphologie de pays semi-aride. Ouvrage publié avec le concours de C.N.R.S.Edit L. Fouque.639p.
- ♣ **TOUNSI S M ; AIDI-WANNES W ; OUERGHEMMI I ; MSAADA K ; SMAOUI A & MARZOUK B, 2011.** Variation In Essential Oil And Fatty Acid Composition In Differentorgans Of Cultivated And Growing Wild Ruta Chalepensis L. Industrial Crops Andproducts,. 33: 617 - 623.

- ♣ VERCAUTEREN J, 2012. Plan, Formule Et Illustrations Du Cours De Pharmaconosie. 1 - 296.
- ♣ WIART C, 2006. Medicinal Plants Of The Asia – Pacific Drugs For The Future. Ed: Worldscientific, 401 - 416.
- ♣ ZAOUÏ A, 2014. Contribution À L'étude Du Genre *Asphodelus* Dans La Région De Tlemcen. Mémoire De Master En Écologie Et Environnement. Université Abou Bekr Belkaid. Tlemcen.94p.
- ♣ ZARETZKI J ; BERGERON CH ; TAO-WEI H ; RYDBERG P ; SWAMIDASS S J & BRENNEMAN C M, 2013. RS-WebPredictor : un serveur pour prédire les sites de métabolisme médiés par le CYP sur des molécules de type médicament. Bioinformatique . Volume 29 :( 4). Pp 497-498.

### Bibliographie web :

- ♣ <https://fr.wikipedia.org/wiki/Rutaceae>
- ♣ <https://cuts-url.com/AG7a>
- ♣ <https://www.google.com/maps/place/Ghazaouet.fr>
- ♣ <https://www.wikiwand.com/fr/Enzyme>
- ♣ <https://pubchemdocs.ncbi.nlm.nih.gov/about>
- ♣ <https://www.rcsb.org/>
- ♣ [https://library.columbia.edu › ChemDraw\\_17\\_manual](https://library.columbia.edu › ChemDraw_17_manual)
- ♣ <http://www.swissadme.ch>
- ♣ <http://www.swisstargetprediction.ch/>
- ♣ <http://admet.scbdd.com/>
- ♣ <http://way2drug.com/PassOnline/predict.php>
- ♣ [http://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/Property\\_explorer](http://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/Property_explorer)
- ♣ <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2019.00434/full>
- ♣ [iMod Server home page \(chaconlab.org\)](http://iMod Server home page (chaconlab.org))
- ♣ <http://reccr.chem.rpi.edu/Software/RS-WebPredictor/>

