



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A.MIRA-BEJAIA

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département Sciences Alimentaires
Laboratoire de Biochimie, Biophysique, Biomathématique et
Scientométrie (3BS)

THÈSE

Présentée par

CHEBROUK Farid

Pour l'obtention du grade de

DOCTEUR EN SCIENCES

Filière : Biologie

Option : Sciences Alimentaires

Thème

Cinétique de séchage par microondes de la matrice végétale *Ammodaucus leucotrichus* et valorisation de ses huiles essentielles par hémisynthèse de nouvelles molécules bioactives.

Soutenue le : 06/07/2024

Devant le Jury composé de :

Nom et Prénom

Grade

M^{me} BOULEKBACHE-MAKLOUF Lila

Prof

Univ. de Bejaia

Président

Mr MADANI Khodir

Prof

Univ. de Bejaia

Rapporteur

Mr REZGUI Farouk

Prof

Univ. de Bejaia

Examinateur

Mr LOUNICI Hakim

Prof

Univ. de Bouira

Examinateur

Mr HABA Hamada

Prof

Univ. de Batna

Examinateur

Mr BACHARI Khaldoun

D.R

CRAPC

Examinateur

Année Universitaire : 2023/2024.

Remerciements

Aux membres de jury

- ✓ Tout d'abord, je tiens à remercier mon directeur de thèse Mr Madani Khodir, Professeur à l'Université de Bejaia, ce fut un véritable plaisir de travailler avec lui.
- ✓ J'adresse mes sincères remerciements à Mme BOULEKBACHE Lila, Professeur à l'Université de Bejaia, pour avoir accepté de présider le jury de cette thèse.
- ✓ Je remercie profondément Mr REZGUI Farouk, Professeur à l'Université de Bejaia, d'avoir accepté de juger ce travail.
- ✓ Je tiens à remercier Mr LOUNICI Hakim, Professeur à l'Université de Bouira. Ses remarques seront de grande valeur pour enrichir ce travail.
- ✓ Je tiens à remercier Mr HABA Hamda, Professeur à l'Université de Batna. Ses conseils et ses suggestions seront très utiles pour moi.
- ✓ Mes remerciements vont également à Mr BACHARI Khaldoun, directeur de recherche au CRAPC qui a accepté notre invitation, malgré son grande occupation. Qu'il trouve ici ma grande reconnaissance

A ma famille

-Je tiens à remercier tous les membres de ma famille pour leur soutien, leurs encouragements et leur aide.

-Mes remerciements vont également à tous mes amis.

A mes collègues du CRAPC

-J'exprime mes profonds remerciements à tous mes collègues du CRAPC, qui m'ont aidé et permis de réaliser ce travail.

-Grand merci à toi **Oualid TALHI**

SOMMAIRE

Introduction générale	1
------------------------------------	----------

Partie bibliographique

Chapitre 1. Rappels bibliographiques sur le séchage et la matrice à sécher	4
I. Généralités sur le séchage	4
I.1. Définition	4
I.2. Objectifs du séchage	4
I.3. Les phénomènes physiques du séchage	5
I.4. Les méthodes de séchage et modes d'apport d'énergie	5
I.5. Le séchage par microondes	6
I.6. Le séchage des plantes médicinales	8
I.7. Les modèles mathématiques de séchage en couche mince	9
II. Présentation de la matrice végétale	11
II.1. La famille des <i>Apiacées</i>	11
II.2. Le genre <i>Ammodaucus</i>	15
II.3. L'espèce <i>Ammodaucus leucotrichus</i>	15
Chapitre 2. Les benzodiazépines, benzimidazoles et bases de Schiff.	
I. Les benzodiazépines	20
I.1. Définition	20
I.2. Méthodes de synthèse des benzodiazépines et dérivés	20
I.3. Intérêt biologique.....	25
II. Les benzimidazoles	26
II.1. Définition	26
II.2. Méthodes de synthèse du benzimidazole et dérivés	26
II.3. Intérêt biologique	30
III. Les bases de Schiff.....	30
III.1. Définition.....	30
III.2. Méthodes de synthèse des bases de Schiff.....	30
III.3. Intérêts des bases de Schiff.....	37
Chapitre 3. Le cancer	
1. Historique	39
2. Définition	39
3. Nomenclature des cancers	40

4. Génétique et cancer	41
5. Les étapes de la transformation cellulaire tumorale	42
6. Les causes du cancer	45
7. Le cancer au Monde.....	49
8. Traitement du cancer.....	51

Chapitre 4. Les leishmanioses

1. Généralités sur les leishmanioses	54
2. Le parasite <i>Leishmania</i>	54
2.1. Biologie du parasite.....	54
2.2. Morphologie du parasite et cycle évolutif	55
3. La leishmaniose	58
3.1. Les Manifestations cliniques de la leishmaniose	58
3.2. Epidémiologie et distribution géographique.....	60
3.3. La leishmaniose en Algérie	62
3.4. Traitement de la leishmaniose	64
3.5. La Vaccination contre la leishmaniose.....	66

Partie expérimentale.....

Chapitre 1. Matériel et méthodes

I. Le séchage et ses effets sur les huiles essentielles	68
I.1. Le matériel végétal	68
I.2. Procédure de séchage	69
I.3. Estimation de la diffusivité massique	72
I.4. Estimation de l'énergie d'activation	74
I.5. Extraction et analyse des huiles essentielles	75
II. Héli-synthèse des composés C1-4.....	77
II.1. Les produits de synthèse	77
II.2. Protocole de l'héli-synthèse	78
II.3. Mesure des points de fusion.....	78
II. 4.Détermination du pouvoir rotatoire spécifique	78
II.5. Spectrométrie de masse à haute résolution	79
II.6. Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire	79
II.7. Analyse par HPLC.....	79
II.8. Diffraction des rayons X.....	80
III. Evaluation des activités biologiques	81
III.1. Evaluation de l'activité Cytotoxique	81

III.2. Evaluation de l'activité anti-leishmanienne	84
III.3. Analyse statistique	85
IV. Le docking moléculaire.....	85
IV.1. Principe et étapes	85
Chapitre 2. Résultats et discussion	
I. Résultats du séchage et ses effets sur les huiles essentielles	88
I.1. Les courbes de séchage	88
I.2. La modélisation des données expérimentales.....	89
I.3. Les courbes de vitesse	92
I.4. La diffusivité	94
I.5. L'énergie d'activation.....	95
I.6. Effets du séchage sur l'huile essentielle	96
II. Résultats de l'hémisynthèse	100
II.1. Les β -énaminones.....	100
II.2. Les composés C1 et C2.....	101
II.3. Le composé C3.....	107
II.4. Le composé C4	111
III. Résultats des activités biologiques.....	115
III.1. Activité cytotoxique	115
III.2. Activité antileishmaniale	121
VI. Résultats du docking moléculaire.....	124
VI.1. docking des composés C1 et C2.....	124
VI.2. Docking du composé C4	130
Conclusion.....	131
Références bibliographiques.....	
Annexes	

LISTE DES FIGURES

Figure 1. Quelques composés à motifs hétérocycliques identifiés dans les huiles essentielles des <i>Apiacés</i>	13
Figure 2. Quelques alcaloïdes identifiés chez la famille des <i>Apiacés</i>	13
Figure 3. Quelques métabolites secondaires isolés chez la famille des <i>Apiacés</i>	14
Figure 4. Distribution d' <i>A. maroccanus</i> , <i>A. leucotrichus</i> Coss. & Durieu et <i>A. leucotrichus</i> var. <i>brevipilus</i> L. Chevall.....	14
Figure 5. Quelques produits d'oxydation du limonène.....	14
Figure 6. Quelques métabolites secondaires isolés chez l'espèce <i>A. leucotrichus</i>	19
Figure 7. Synthèse des 1,4-benzodiazépines selon Xiang-Qiang Pan <i>et al.</i>	21
Figure 8. Synthèse des 1,4-benzodiazépines selon Sarda <i>et al.</i>	22
Figure 9. Synthèse des 1,4-benzodiazépines selon Yadav <i>et al.</i>	22
Figure 10. Synthèse des 1,4-benzodiazépines selon Vibhute <i>et al.</i>	23
Figure 11. Synthèse des benzodiazépines selon Murai <i>et al.</i>	23
Figure 12. Synthèse de benzodiazépines selon Jung Dai-Il <i>et al.</i>	24
Figure 13. Synthèse des 1,4-benzodiazépines selon Maiti <i>et al.</i>	24
Figure 14. Synthèse des 1,4-benzodiazépines selon Cherfaoui <i>et al.</i>	25
Figure 15. Structure du motif benzimidazole.	26
Figure 16. Synthèse de 2,5-diméthylbenzimidazole selon Hobrecker.	27
Figure 17. Synthèse de la 2-méthylbenzimidazole selon Phillips.	27
Figure 18. Synthèse de la mercaptobenzimidazole selon Van Allan.	28
Figure 19. Synthèse de la 2-amino-1 <i>H</i> -benzimidazole selon Leonard.....	28
Figure 20. Synthèse des dérivés benzimidazoles selon Nannapaneni <i>et al.</i>	28
Figure 21. Schéma de synthèse des bases de Schiff par condensation des amines avec les cétones et aldéhydes.....	31
Figure 22. Synthèse des bases de Schiff selon Hassan <i>et al.</i>	31
Figure 23. Synthèse des bases de Schiff selon Gnanapraka <i>et al.</i>	32
Figure 24. Structure du PNP.....	32
Figure 25. Synthèse des bases de Schiff selon Blackburn et Taylor.	33
Figure 26. Synthèse des bases de Schiff selon Orito <i>et al.</i>	34
Figure 27. Synthèse des bases de Schiff selon Chae et Do.....	34
Figure 28. Synthèse des bases de Schiff selon Alida <i>et al.</i>	35
Figure 29. Synthèse des bases de Schiff selon Gu <i>et al.</i>	36
Figure 30. Synthèse des bases de Schiff selon Murahashi <i>et al.</i>	36

Figure 31. Distribution continentale des nouveaux cas de cancers estimés dans le monde en 2022..	49
Figure 32. Taxonomie des espèces du genre <i>Leishmania</i>	57
Figure 33. Endémicité de la leishmaniose cutanée (LC) dans le monde, 2022	61
Figure 34. Endémicité de la leishmaniose cutanée (LV) dans le monde, 2022	62
Figure 35. Fruits d' <i>Ammodaucus leucotrichus</i> Coss. & Durieu	69
Figure 36. Schéma de conversion du MTT vers le formazan par la SDH.....	81
Figure 37. Structure du gossypol.	83
Figure 38. Évolution du taux d'humidité au cours du séchage microondes à différentes puissances. .	88
Figure 39. Fluctuation des résidus pour le modèle modifié de Midilli I (M13), au cours du séchage par microondes à différentes puissances.	91
Figure 40. Variation de la vitesse de séchage en fonction de la teneur en humidité à différentes puissances micro-ondes.....	92
Figure 41. Evolution de la diffusivité en fonction de la teneur en eau, au cours du séchage par microondes à différentes puissances.	95
Figure 42. Schéma réactionnel pour la préparation des β -énaminones.....	100
Figure 43. Attribution des déplacements chimiques en RMN pour des β -énaminones synthétisés.....	10
Figure 44. Schéma réactionnel proposé pour la formation des composés C1 et C2	102
Figure 45. Quelques corrélations observées sur les spectres HMBC des composés C1 et C2	105
Figure 46. Chromatogramme HPLC chirale du composé C1	106
Figure 47. Représentation des unités moléculaires présentes dans les structures cristallines des composés C1 et C2	106
Figure 48. Schéma réactionnel proposé pour la formation des composés C3	107
Figure 49. Principales corrélations observées sur le spectre HMBC du composé C3	109
Figure 50. Chromatogramme HPLC chirale du composé C3	110
Figure 51. Représentation de l'unité moléculaire présente dans la structure cristalline du composé C3	110
Figure 52. Schéma réactionnel proposé pour la formation du composé C4	111
Figure 53. Principales corrélations HMBC observées dans le composé C4	113
Figure 54. Chromatogramme obtenu en HPLC chirale pour le composé C4	114
Figure 55. Représentation de l'unité moléculaire composant la structure cristalline du composé C4	114
Figure 56. Evolution de l'activité cytotoxique des HE d' <i>A. leucotrichus</i>	115
Figure 57. Evolution des activités cytotoxiques des composés C1 et C2 envers les lignées RD.....	118

Figure 58. Evolution des activités cytotoxiques des composés C1 et C2 envers les lignées Hep2.....	119
Figure 59. Evolution des activités cytotoxiques des composés C3 et C4 envers les lignées RD.....	120
Figure 60. Evolution de L'activité antileishmaniale du composé C4	122
Figure 61. Interactions du récepteur de la protéine kinase humaine CK2 avec les ligands : (A) C1 /CK2 ; (B) C2 /CK2; (C) GOSS/CK2.....	127
Figure 62. Interactions du récepteur EFGRK avec les ligands : (A) C1 /EGFK; (B) C2 /EGFK; (C) GOSS /EGFK.....	129
Figure 63. Interactions du récepteur de la protéine <i>L. major</i> avec le ligand C4 : A. LmPtR1/ C4 ; B. LmajMetRS/ C4	131

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1. Quelques modèles mathématiques utilisés pour décrire les cinétiques de séchage en couche mince.....	10
Tableau 2. Quelques imines obtenues selon Gnanapraka <i>et al</i>	32
Tableau 3. Quelques imines obtenues selon Blackburn et Taylor.	33
Tableau 4. Quelques imines obtenues par la méthode d'Alida <i>et al</i>	35
Tableau 5. Quelques imines obtenues selon Gu <i>et al</i>	36
Tableau 6. Quelques imines obtenues selon Murahashi <i>et al</i>	37
Tableau 7. Quelques données sur le cancer en Algérie (statistiques 2022)	50
Tableau 8. Quelques molécules en phase d'essais cliniques sur le cancer.	53
Tableau 9. Quelques molécules leishmanicides alternatives d'origine naturelle.	65
Tableau 10. Caractéristiques de la souche parasitaire testée.	84
Tableau 11. Les valeurs des constantes, des coefficients et des paramètres statistiques pour les modèles testés à différentes puissances micro-ondes.	90
Tableau 12. Valeurs des diffusivités effectives calculées à différentes puissances microondes.	94
Tableau 13. Rendements en huiles essentielles pour les échantillons séchés à différentes puissances microondes.	96
Tableau 14. Composition chimique des huiles essentielles des échantillons séchés à sur le spectre HSQC du composé C1 (figure A7) sont présentées dans le tableau	15
Tableau 15. Principales corrélations ^1H - ^{13}C observées sur le spectre HSQC du composé C1	104
Tableau 16. Principales corrélations ^1H - ^{13}C observées sur le spectre HSQC du composé C3	108
Tableau 17. Principales corrélations ^1H - ^{13}C observées sur le spectre HSQC du composé C4	113

Tableau 18. Valeurs des CI_{50} pour les composés C1-4 envers les lignées Hep2 et RD.....	118
Tableau 19. Résultats du criblage primaire pour l'activité antileishmaniale de l'HE et des composés C1-4	121
Tableau 20. Valeurs des scores et autres paramètres obtenus pour le docking de C1, C2 et gossypol envers CK2 et EFGk.....	125
Tableau 21. Valeurs des scores et autres paramètres obtenus pour le docking de C4 envers LmPtR1 et méthionyl-ARNt.	130

LISTE DES ABREVIATIONS

Réf:	Réf
MO:	Microondes
HE:	Huile essentielle
A:	Ammodaucus
L:	Leishmania
Var :	Variété
OPDA:	Orthophényldiamine
DCE:	Dichloroéthane
DCM:	Dichlorométhane
PPA:	Acide polyphosphorique
Cat :	Catalyseur
EtOH:	Ethanol
AcOH:	Acide acétique
Syn:	Synonyme
MAP-kinases:	Mitogen-activated protein kinases
FGF:	Fibroblast Growth factor
VEGF:	Vascular Endothelial Growth Factor
LV:	Leishmaniose viscérale
LC:	Leishmaniose cutanée
LCL:	Leishmaniose cutanée localisée
LCD:	Leishmaniose cutanée diffuse
LCM:	Leishmaniose muco-cutanée
LCZ:	Leishmaniose cutanée zoonotique
LCA:	Leishmaniose cutanée anthroponotique
LCN:	Leishmaniose cutanée du nord

P:	Phlebotomus
HIV:	Human Immunodeficiency Virus
OMS:	Organisation Mondiale de la Santé
CPG:	Chromatographe en phase gazeuse
CPG/SM:	Chromatographe en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse
AAD:	3-(2-amino-phenylamino)-dimédone
ADD-CH3:	3-(2-amino-4-methylphenylamino)-dimédone
DAM:	2,3-diaminomaleonitrile
RMN:	Résonance Magnétique Nucléaire
HPLC:	Chromatographie Liquide à Haute Performance
DRX :	Diffraction des Rayons X
MTT:	Bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium).
SDH:	Succinate déshydrogénase
RMSD:	RootMean Square Deviation
PDB :	Protein Data Bank
SMHR:	Spectrométrie de Masse à Haute Résolution
ESI:	Electrospray Ionization
HSQC :	Heteronuclear Single Quantum Coherence
HMBC:	Heteronuclear Multiple Bond Coherence
Diast:	Diastéréoisomère
LmPtR1:	<i>L. major</i> ptéridine réductase
LmajMetRS:	<i>L. major</i> méthionyl-ARNt synthétase
EGFR:	Tyrosine kinase spécifique aux récepteurs du facteur de croissance épidermique
CK2:	Protéine Kinase humaine

I ntroduction

Générale

Les plantes médicinales et aromatiques sont utilisées depuis les temps les plus anciens pour leurs saveurs, leurs vertus thérapeutiques les plus diversifiés, ou encore leurs propriétés nutritionnelles et techno-fonctionnelles [1]. Plusieurs milliers (50000-80000) d'espèces de plantes médicinales sont exploités par l'homme à des fins médicinales, ce qui constitue le plus vaste éventail de biodiversité utilisé dans le monde. Ainsi, les plantes médicinales continuent à couvrir un besoin important malgré l'influence accrue du système de santé moderne [2].

Le caractère saisonnier et éphémère de certaines espèces impose à faire des stocks afin de profiter des bienfaits des plantes médicinales durant toute l'année, or leur richesse en eau favorise les moisissures ainsi que la prolifération d'insectes nuisibles [2]. Par conséquent, nos ancêtres ont eu recours à plusieurs techniques de conservation de plantes, qui sont souvent très efficaces en termes de qualité et de performances [3].

La conservation des produits végétaux par séchage naturel est la plus ancienne et la plus répandue des techniques que l'homme a connu. Les anciens peuples avaient découvert que le séchage des aliments (fruits, herbes, viandes, etc) leur permettait de survivre pendant les hivers difficiles et longs. Jusqu'à présent, cette technique semble offrir une solution satisfaisante pour la conservation de la plupart des matrices végétales. Par conséquent, l'homme continue à avoir recours au séchage et cherche à développer de nouvelles méthodes alternatives rapides saines et économiques [4, 5].

La plante médicinale *Ammodaucus leucotrichus* compte parmi les espèces les plus utilisées traditionnellement dans le traitement de diverses maladies, et dans les préparations culinaires dans le sud Algérien. Ses fruits sont très appréciés et semblent être la partie la plus ciblée. Ils sont pauvres en carbohydrates et riches en minéraux (Na, Mg, K, Ca), en fibres et protéines et contiennent un taux appréciable de lipides. Cet organe est aussi une bonne source d'antioxydants et une huile essentielle très précieuse, riche en périllaldéhyde [6, 7].

Cette plante est disponible après la saison des pluies, durant le mois de mars et dure jusqu'au début du mois de juin [8]. Pour étaler son utilisation sur toute l'année, la population locale continue à la faire sécher traditionnellement à l'air libre ce qui entraîne des pertes tant qualitatives et quantitatives. Le séchage par microondes est une méthode alternative rapide et hygiénique qui pourrait être plus appropriée et mieux adaptée pour le séchage des fruits de cette plante.

Afin de bien réussir une opération de séchage, il est nécessaire de maîtriser certains paramètres comme la température, la perte en humidité et la vitesse de séchage. Il faut sécher en un temps assez court pour éviter le pourrissement de la matrice, mais pas trop vite, une croûte risque alors de se développer en surface empêchant la diffusion et l'évaporation de l'eau. Un surchauffage peut dénaturer le produit, le faire noircir et engendrer la perte de ses qualités nutritionnelles et organoleptiques. De plus, il faut tenir compte des caractéristiques et propriétés du produit à sécher [4].

Dans cette optique, notre travail dans cette thèse consiste à étudier l'influence de la puissance des microondes sur les cinétiques de séchage en couche mince des fruits d'*A. leucotrichus*. Par conséquent, la modélisation et la sélection du modèle mathématique qui convient pour décrire le comportement du séchage, aux diverses puissances et l'évaluation de ses différents paramètres. En outre, il vise aussi à déterminer l'effet du séchage sur la qualité et la quantité de l'huile essentielle dans la matrice. Spécifier d'une part, les conditions de séchage qui permettent d'avoir une huile de qualité proche de celle de la plante fraîche. D'une autre part, rechercher les conditions qui favorisent son oxydation et son enrichissement en périllaldéhyde, une molécule d'intérêt qui sera exploitée pour la synthèse de nouvelles molécules hybrides chirales.

Cette thèse est présentée en deux parties ; la partie bibliographique et la partie expérimentale. La partie bibliographique est divisée en 4 chapitres, le premier chapitre est consacré pour les rappels bibliographiques sur le séchage et la matrice végétale *Ammodaucus leucotrichus*. Le deuxième chapitre est réservé à la synthèse bibliographique concernant les familles de molécules synthétisées dans le cadre de cette recherche (les benzodiazépines, benzimidazoles et bases de Schiff). Le troisième et quatrième chapitre sont respectivement consacrés à présenter les deux pathologies qui ont été ciblées par les tests biologiques, à savoir le cancer et la leishmaniose.

La partie expérimentale est scindée en deux chapitres, le premier chapitre (Matériel et méthodes) rapporte tous les détails concernant les calculs et protocoles utilisés pour le séchage de la matrice, l'hémisynthèse de nouvelles molécules à partir de son huile essentielle, l'évaluation *in vitro/ in silico* des activités biologiques. Le deuxième chapitre (résultats et discussion) rapporte et détaille tous les résultats obtenus dans le cadre de cette thèse.

Finalement, une conclusion globale sera présentée à la fin de ce manuscrit, avec les perspectives à prendre en compte dans nos recherches ultérieures.

I- Partie bibliographique

C hapitre 1.

Rappels bibliographiques sur le séchage et la matrice à sécher.

I. Généralités sur le séchage

I.1. Définition

Le séchage alimentaire est un procédé qui consiste à réduire suffisamment l'humidité d'une matrice alimentaire pour inhiber les diverses réactions (enzymatiques et chimiques) et empêcher les bactéries, les moisissures et les levures de se développer [9]. Cette opération énergivore mis en jeu deux phénomènes : un transfert d'énergie vers le produit pour provoquer l'évaporation de l'eau, et un transfert de masse du cœur du produit vers sa surface puis vers le milieu extérieur [10].

L'efficacité d'un procédé de séchage s'évalue à deux niveaux, à savoir la qualité (nutritionnelle, sensorielle, organoleptique, hygiénique, etc) du produit obtenu et sa performance en termes de coût, rapidité, praticité et impact environnemental [11].

I.2. Objectifs du séchage

Le principal objectif du séchage consiste en la conversion des denrées périssables en produits stables par diminution de l'activité de l'eau libre. Par conséquent, il permet de bien conserver, d'étaler la période de consommation et d'amortir le caractère saisonnier. Il vise aussi à réduire la masse et le volume des produits ce qui permet de faciliter leur mise en emballages, leur transport et leur conservation. Le séchage peut conduire à la fonctionnalisation du produit et à la modification de sa structure. De ce fait, favoriser l'extraction et la récupération de molécules bioactives [12].

I.3. Les phénomènes physiques du séchage

I.3.1. Le séchage par ébullition

Au cours de ce type de séchage, le phénomène mis en action pour évaporer l'eau de la matrice est l'ébullition. Un flux thermique intense est transféré au produit, son eau bout lorsque sa température est amenée à une valeur telle que sa pression de vapeur est égale à la pression atmosphérique. Elle passe alors de l'état liquide à l'état gazeux [13].

I.3.2. Le séchage par entraînement

Le séchage par entraînement consiste à exposer une matrice humide à un courant d'air chaud. Cela engendre un déplacement de chaleur qui s'effectue de l'air vers la matrice, sous l'effet du chauffage. En outre, une migration d'eau dans le sens opposé du fait de la pression partielle d'eau entre l'air et la surface de la matrice chauffée. C'est le mode de séchage le plus universel et le plus utilisé dans l'industrie alimentaire [12, 14].

I.4. Les méthodes de séchage et modes d'apport d'énergie

Les techniques de séchage sont diverses et varient selon le type (nature, taille, forme), la quantité du matériau à sécher, le taux d'humidité à éliminer, la fonctionnalité recherchée et la qualité souhaitée pour le produit séché. Les techniques de séchage les plus courantes, décrites dans les différents ouvrages scientifiques sont : le séchage au soleil, la lyophilisation, le séchage à l'infrarouge, le séchage par ultrasons, le séchage par contact, le séchage à l'air chaud, le séchage sur lit fluidisé et le séchage par microondes [15, 16].

Les méthodes de séchage sont aussi couramment regroupées selon le mode de transfert de chaleur mis en œuvre. Nous pouvons donc distinguer:

I.4.1. Le séchage par convection

L'énergie appliquée à l'évaporation du liquide est transférée par un gaz chaud qui s'écoule généralement autour de la matrice à sécher en mode turbulent. Ce dernier sert aussi à entraîner et véhiculer la vapeur produite durant cette opération vers l'extérieur de l'enceinte de séchage [17].

I.4.2. Le séchage par conduction

La chaleur est transférée par un phénomène de conduction. Le séchage est réalisé par une mise en contact directe du produit avec une surface chauffée et chaude telle qu'une plaque ou enveloppe métallique [18].

Il existe plusieurs sècheurs qui fonctionnent selon ce principe simple tels que le sécheur à cylindre et le sécheur à tube tournant.

I.4.3. Le séchage par rayonnement

Cette technique de séchage est basée sur l'utilisation d'un rayonnement énergétique (ondes électromagnétiques) pour éliminer l'eau du matériau humide [12].

1.5. Le séchage par microondes

I.5.1. Les micro-ondes dans le spectre électromagnétique

Les micro-ondes sont des rayonnements électromagnétiques non ionisants, formés d'un champ magnétique et un champ électrique, perpendiculaires l'un par rapport à l'autre et oscillant à la même fréquence. Les fréquences des micro-ondes sont comprises dans un intervalle allant de 300 MHz à 300 GHz, soit des longueurs d'ondes de l'ordre 1 millimètre à 1 mètre. Les valeurs les plus utilisées sont comprises dans la bande 2450 ± 50 MHz. En effet, elles correspondent aux fréquences de la plupart des fours MO à usage domestique dont les puissances sont généralement comprises entre 600 et 1200 Watts [19, 20].

I.5.2. Mécanisme du chauffage par micro-ondes

Le chauffage par micro-ondes est caractérisé par un transfert de chaleur entièrement inversé par rapport à celui du chauffage classique ou conventionnel. Dans le cas du chauffage conventionnel la chaleur est transmise via un élément chauffant, elle se propage de l'extérieur vers l'intérieur. Sous rayonnement micro-ondes, le corps chauffé devient lui-même générateur de chaleur. On parle alors de chauffage volumique et déplacement de chaleur du cœur du produit vers ses faces (de l'intérieur vers l'extérieur) [21].

Deux mécanismes distingués sont à l'origine de la production de la chaleur au cours du

traitement par microondes, le premier est associé à la présence des ions (charges libres), tandis que le deuxième est à mettre en relation avec la polarité des molécules et la façon dont les charges électriques y sont réparties.

Dans le cas du premier mécanisme, l'exposition des charges libres à un rayonnement microondes entraîne leur déplacement dans le même sens du champ électrique appliqué. De ce fait, un courant est généré par un mécanisme de conduction ionique. Les ions en mouvement rentrent en collisions avec d'autres molécules, cela produit un échauffement par chocs [22].

Dans le cas du deuxième mécanisme, les matériaux qui contiennent des molécules à caractère dipolaire, de distribution fréquemment aléatoire, s'orientent suivant la direction du champ électrique extérieur imposé. En appliquant un champ alternatif à haute fréquence, les dipôles oscillent et se réalignent environ 10^6 fois par seconde. Ce phénomène physique provoque des frictions internes menant à un échauffement volumique du produit irradié [21].

1.5.3. Cas des matrices biologiques

Dans le cas des matrices biologiques et alimentaires, les molécules d'eau forment généralement la composante polaire majeure. En effet, les différences d'électronégativités entre les atomes d'hydrogène et l'atome d'oxygène conduisent à l'existence d'un dipôle électrique permanent. Par conséquent, la quantité d'eau contenue dans la matrice déterminera sa capacité à répondre au chauffage par microondes. Si le rapport du poids d'eau qu'elle contient est supérieur à 20%, ce dernier s'échauffera facilement. Si la teneur en humidité est inférieure à 20%, le chauffage microondes est toujours possible mais il peut nécessiter une mise en application particulière [23].

1.5.4. Les avantages du séchage par microondes

Les micro-ondes génèrent un chauffage volumique, ce qui permet de diminuer considérablement le temps du traitement. Ainsi, le risque de causer des altérations sur la surface du produit, suite à un long chauffage par les procédés conventionnels est minimisé. La combinaison d'une puissance de chauffage optimale et de temps de traitement plus courts, entraîne une meilleure préservation des composés thermolabiles, la préservation de l'activité antioxydante et la réduction des changements dans les propriétés organoleptiques et sensorielles des produits, particulièrement la texture, la couleur, le goût et l'arôme [19, 24].

Les microondes agissent sur l'inactivation des enzymes et des microorganismes dans les matrices alimentaires, ce qui entraîne la production d'aliments sains d'excellente qualité. En outre, l'utilisation de ce procédé non ionisant, direct sans fluide caloporteur pour transmettre la chaleur, permet un gain de consommation et présente un énorme avantage en ce qui concerne son impact sur l'environnement [22].

Dans le cas d'utilisation d'un four à micro-ondes domestique, le principal désavantage réside dans la complexité de gérer le champ électrique et prédire sa forme dans la cavité de l'appareil (cas de la propagation multimode) [19]. De plus, certaines études stipulent que les microondes pourraient favoriser l'apparition de cancers ou causer des troubles et des altérations du système immunitaire [25]. Ce sujet est encore très controversé dans la littérature, toutefois il est conseillé d'utiliser cet appareil avec précaution et de veiller à ce qu'il soit toujours bien hermétique.

I.6. Le séchage des plantes médicinales

I.6.1. Le séchage conventionnel

Le séchage par exposition au soleil était la méthode la plus pratiquée, elle est économique et bien adaptée au séchage des produits agricoles dans les régions reculées. Aujourd'hui, cette méthode continue toujours à être pratiquée dans les pays à climat chaud [26]. Ce procédé nécessite beaucoup d'espace et de temps, et offre peu de contrôle du processus. En effet, il n'est pas réalisable dans des conditions météorologiques défavorables et la matrice est exposée à la poussière et l'attaque des insectes. En outre, cette méthode est à éviter dans le cas de plantes à principes actifs volatils [27].

Le séchage à l'ombre et sous abri est un séchage doux, la plante est étalée sur des claies ou suspendue en bouquets, tête en bas, dans des espaces bien aérés. Comparée au séchage au soleil, cette technique présente généralement de meilleurs rendements en substances volatiles. Néanmoins, elle reste une méthode artisanale assez longue et non adaptée aux plantes qui contiennent un pourcentage élevé d'eau [27, 28].

L'utilisation de l'étuve à convection naturelle assure un séchage rapide et homogène et convient à un large éventail de plantes. Les étuves peuvent atteindre les 300 °C et être aussi utilisées pour les tâches de stérilisation. Grâce à la circulation d'air forcée, l'étuve à convection forcée permet un gain de temps précieux et une excellente homogénéité dans la répartition de la température [29, 30].

En ce qui concerne le séchage à l'air chaud, le matériel végétal est placé dans une enceinte fermée où l'apport énergétique se fait par la circulation d'un flux d'air chaud. Cette enceinte peut comporter une série de claies disposées en étages, sur lesquelles la plante est étalée en couches minces [31].

I.6.2. Le séchage non conventionnel

De nouvelles techniques prometteuses comme le séchage par microondes, le séchage par infrarouge et le séchage par ultrasons sont devenues très populaires ces dernières années. Ces techniques présentent une alternative pour améliorer les conditions de séchage et la qualité des plantes séchées. Elles peuvent être utilisées seules ou en couplage avec d'autres techniques de séchage pour optimiser l'effet et l'efficacité du séchage, ainsi que la qualité gustative et sensorielle de la matrice végétale [32].

Les techniques non conventionnelles présentent plusieurs avantages, notamment un gain de temps, une économie d'énergie, une énergie uniforme, une conductivité thermique élevée et une qualité de produit supérieure. Ces énergies peuvent aussi avoir d'autres applications comme la pasteurisation, la stérilisation, l'inactivation des micro-organismes et des enzymes de divers liquides et produits alimentaires. Toutefois, une exposition excessive des produits à des températures élevées peut entraîner un impact négatif sur la qualité du produit séché, principalement la texture, la couleur, l'odeur, la saveur et la flaveur [33, 34].

I.7. Les modèles mathématiques de séchage en couche mince

Les modèles mathématiques de séchage en couche mince sont largement utilisés pour décrire le séchage d'une grande diversité de produits agricoles tels que les fruits, les légumes et les plantes aromatiques et médicinales. Ces modèles sont classés en trois catégories : les modèles théoriques, les modèles semi-empiriques et les modèles empiriques.

Les modèles théoriques sont basés sur des relations mathématiques décrivant le comportement du séchage, elles sont directement dérivées d'une théorie physique du phénomène modélisé. La plus part de ces modèles décrivent efficacement le phénomène de séchage. Néanmoins, ils peuvent induire en erreurs suite aux diverses approximations supposées lors des calculs [35]. Les modèles semi-empiriques sont à la base des modèles théoriques mais dont certains termes, très complexes et difficiles à évaluer théoriquement, sont substitués par des termes empiriques. Ils sont dans la plus part des cas, dérivés de la

deuxième loi de Fick ou issus de la loi de refroidissement de Newton [35, 36]. Les modèles empiriques sont régies par des équations qui font intervenir un nombre plus ou moins élevé de paramètres empiriques dont les grandeurs doivent être ajustées sur la base des valeurs obtenues expérimentalement [35]. Ces modèles ne donnent pas d'informations suffisantes sur les phénomènes de transfert au cours du processus de séchage.

Sur le tableau 1, sont donnés quelques modèles mathématiques qui ont été développés par différents auteurs, pour modéliser et décrire le comportement du séchage de diverses matrices.

Tableau 1. Quelques modèles mathématiques utilisés pour décrire les cinétiques de séchage en couche mince.

Code	Nom du model	Equation	Réf
M1	Newton	$MR = \exp(-kt)$	[37]
M2	Page	$MR = \exp(-kt^n)$	[37]
M3	Modified Page equation-IV	$MR = a.\exp[-(kt^n)]$	[37]
M4	Modified Page equation-VII	$MR = \exp[-k.(t/L^2)^n]$	[37]
M5	Modified Page equation-VIII	$MR = \exp[-(-kt)^n]$	[37]
M6	Henderson and Henderson I	$MR = c[\exp(-bt) + 1/9 \exp(-9kt)]$	[38]
M7	Modified Henderson and PabisI	$MR = a.\exp(-kt) + b.\exp(-gt) + c.\exp(-ht)$	[37]
M8	Logarithmic (Asymptotic)	$MR = a.\exp(-kt) + c$	[37]
M9	Modified Two-term II	$MR = a \exp(kt) + (1 - a) \exp(-gt)$	[38]
M10	Modified Two-term IV	$MR = a \exp(-kt^n) + b \exp(-gt)$	[38]
M11	Wang and Singh	$MR = 1 + at + bt^2$	[37]
M12	Simplified Fick's diffusion	$MR = k.\exp(-c(t/L^2))$	[37]
M13	Modified Midilli I	$MR = \exp(-kt^n) + bt$	[38]
M14	Modified Midilli II	$MR = \exp(-kt) + bt$	[37]
M15	Modified Midilli III	$MR = a.\exp(-kt) + bt$	[38]
M16	Parabolic	$MR = c + bt + at^2$	[37]
M17	Hii et al.	$MR = a.\exp(-kt^n) + b.\exp(-gt^n)$	[37]
M18	Kaleta I	$MR = a \exp(-kt^n) + (1-a) \exp(-gt^n)$	[39]
M19	Aghbashlo et al.	$MR = \exp(-k_1t/1+k_2 t)$	[37]
M20	Regression I	$MR = \exp(-(at^2+bt))$	[38]
M21	Khazaei and Daneshmandi	$MR = a + \exp(-bt) - ct$	[37]

II. Présentation de la matrice végétale

II.1. La famille des Apiacées

II.1.1. Description botanique

Les plantes appartenant à cette famille sont généralement des herbacées odoriférantes, annuelles, bisannuelles ou pérennes. Elles sont rarement ligneuses et arbustives. Cette famille se distingue par ses inflorescences typiques, regroupées en ombelles, souvent munies d'un involucre de bractées au niveau de la base ou parfois de diverses ombelles isolées. Elles sont constituées de cinq pétales et cinq étamines et un ovaire biloculaire (divisé en deux loges). Les feuilles sont alternes, sans stipules, souvent composées et rarement simples. La tige est ordinairement cannelée et creuse avec des racines pivotantes, rhizomes ou tubercules. Le fruit des Apiacées est un schizocarpe (diakène) et son enveloppe est formée par la base des verticilles floraux externes et par la paroi des carpelles [40, 41].

II.1.2. Place des Apiacées dans la classification des Angiospermes

La famille des Apiacées appartient à l'embranchement des Spermatophytes, sous-embranchement des Angiospermes, à la classe des Eudicotylédones, sous-classe des Astéridées et à l'ordre des Apiales.

II.1.3. Distribution de la famille des Apiacées à travers le monde

La famille des Apiacées appelées anciennement Ombellifères (*Umbelliferae*) est constituée de plantes dicotylédones. Elle comprend plus de 3700 espèces réparties en 450 genres [42], présentes essentiellement dans l'hémisphère Nord du globe terrestre et plus communes dans les régions tempérées. Cependant, quelques rares espèces poussent dans les régions tropicales [43].

Le continent Asiatique connaît la plus dense concentration avec un total de 286 genres (environ 2115 espèces) [44]. La Chine et la Turquie regroupent à eux seuls respectivement 672 (106 genres) et 453 espèces (109 genres). L'Europe abrite 141 genres, l'Amérique du nord 93 genres, l'Amérique Centrale 27 genres, l'Amérique du Sud 51 genres et l'Australie 36 genres [45]. En Afrique sub-saharienne on compte 76 genres (368 espèces). Environ 90% des espèces sont endémiques [46]. Cette famille est représentée dans la flore Algérienne par 55 genres regroupant 130 espèces [47]. De nombreuses parties de certaines Apiacées (feuilles, fruits, graines et racines) sont comestibles.

II.1.4. Intérêt de la famille des Apiacées

Dans la plupart des cas, les plantes faisant partie de la famille des Apiacées sont aromatiques. Elles sécrètent des huiles volatiles qui leur attribuent des odeurs et fragrances caractéristiques. Ces propriétés organoleptiques font que de nombreuses espèces sont largement utilisées dans nos préparations culinaires.

Certaines espèces comme la carotte (*D. carota* L.), le panais (*Pastinaca sativa* L.) et le maceron (*Smyrniolum olusatrum* L.) sont consommées comme légumes. D'autres espèces comme le cumin, le carvi (*Carum carvi*), le céleri (*Apium graveolens* L.), le persil (*Petroselinum crispum* L.), la coriandre (*Coriandrum sativum* L.), sont utilisées en tant que condiments ou épices. En outre, quelques Apiacées sont consommées sous forme de tisanes ou utilisées comme arômes pour les breuvages, tel est le cas l'anis (*P. anisum* L.), l'angélique (*Angelica archangelica*), *Laserpitium gallicum* et autres espèces [41, 48].

En effet, ces plantes sont une source de minéraux (calcium, fer, phosphore, etc), de protéines, de glucides et de vitamines (A, B et C) [49]. Elles contiennent aussi souvent dans leurs graines des lipides, en particulier l'acide oléique et l'acide linoléique [50].

II.1.5. Métabolites secondaires des Apiacées

II.1.5. 1. Les huiles essentielles

Diverses espèces de la famille des Apiacées sont une bonne source d'huiles essentielles à propriétés intéressantes. Environ 760 composés ayant un important intérêt pharmaceutique ont été identifiés dans les huiles essentielles de cette dernière [51]. Les principaux composés volatiles de cette famille sont des terpènes, très fréquents dans les huiles essentielles, il s'agit essentiellement des monoterpènes, des sesquiterpènes et leurs dérivés oxygénés.

Par ailleurs, les huiles essentielles de certains Apiacés renferment en bonnes quantités des molécules à motifs hétérocycliques très actives. Les dérivés de la myristicine sont connus pour leur activité larvicide et ovicide sur les insectes [52]. L'isofuranodiène et la curzurène, issues de *Smyrniolum olusatrum* L, quant à elles, sont douées d'une activité cytotoxique très puissante [41, 53, 54].

Sur la figure 1 sont indiqués quelques composés à motifs hétérocycliques identifiés dans les huiles essentielles des Apiacés.

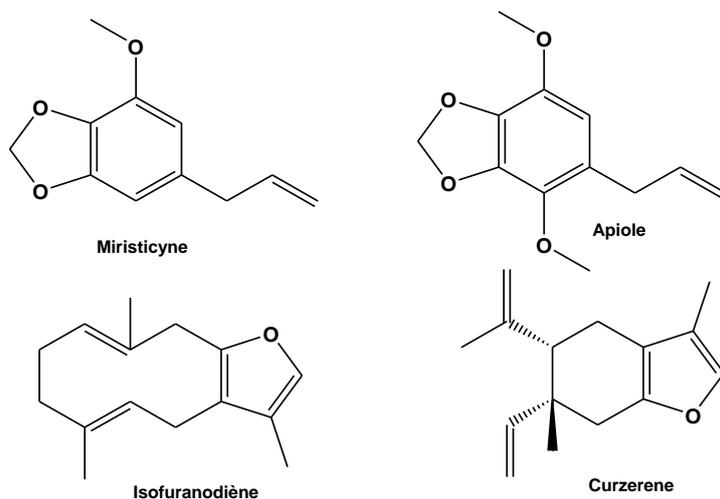


Figure 1. Quelques composés à motifs hétérocycliques identifiés dans les huiles essentielles des Apiacés.

II.1.5.2. Les alcaloïdes

Certaines espèces sont très toxiques, la grande Ciguë (*Comium maculatum* L) ou Ciguë de Socrate renferme des alcaloïdes dérivés de pipéridines, essentiellement la coniine, la γ -conicéine et la conhydrine, dont les concentrations varient selon plusieurs facteurs [55].

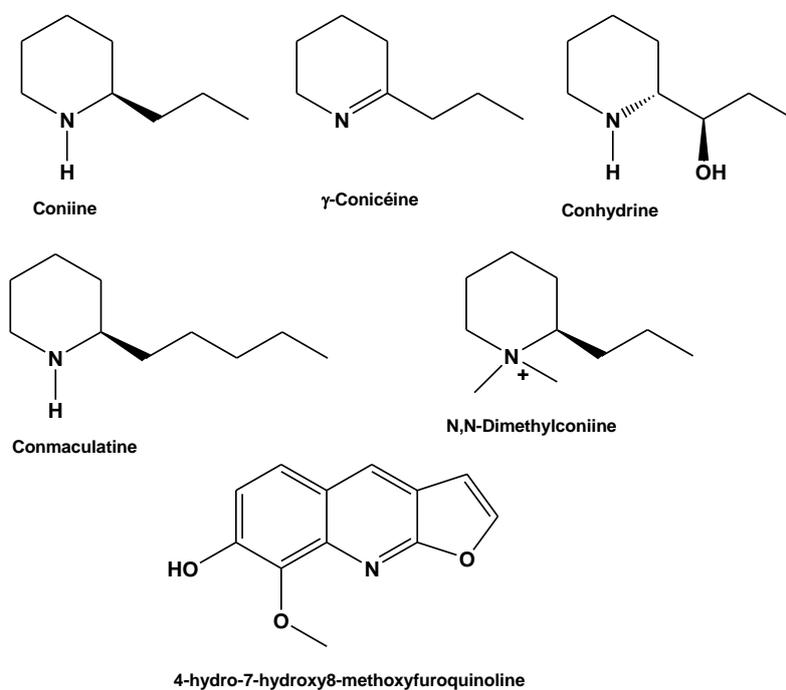


Figure 2. Quelques alcaloïdes identifiés chez la famille des Apiacés.

II.1.5.3. Autres métabolites secondaires

En plus de son intérêt économique et nutritionnel, cette famille présente aussi un grand intérêt médicinal et thérapeutique. En effet elle est riche en métabolites secondaires dont on peut citer les furocoumarines, les coumarines, les phénylpropanoïdes, les flavonoïdes, les sesquiterpènes lactones, les triterpènes et les stéroïdes [56, 57].

D'autres substances polyéthyléniques et polyacétyléniques toxiques comme l'oenanthotoxin, l'oenantheol et l'oenantheone ont été rapportées chez L'œnanthe safranée ou le persil laiteux (*Onanthis crocata* L.) [58].

Quelques métabolites secondaires isolés chez la famille des Apicacés sont illustrés sur la figure 3.

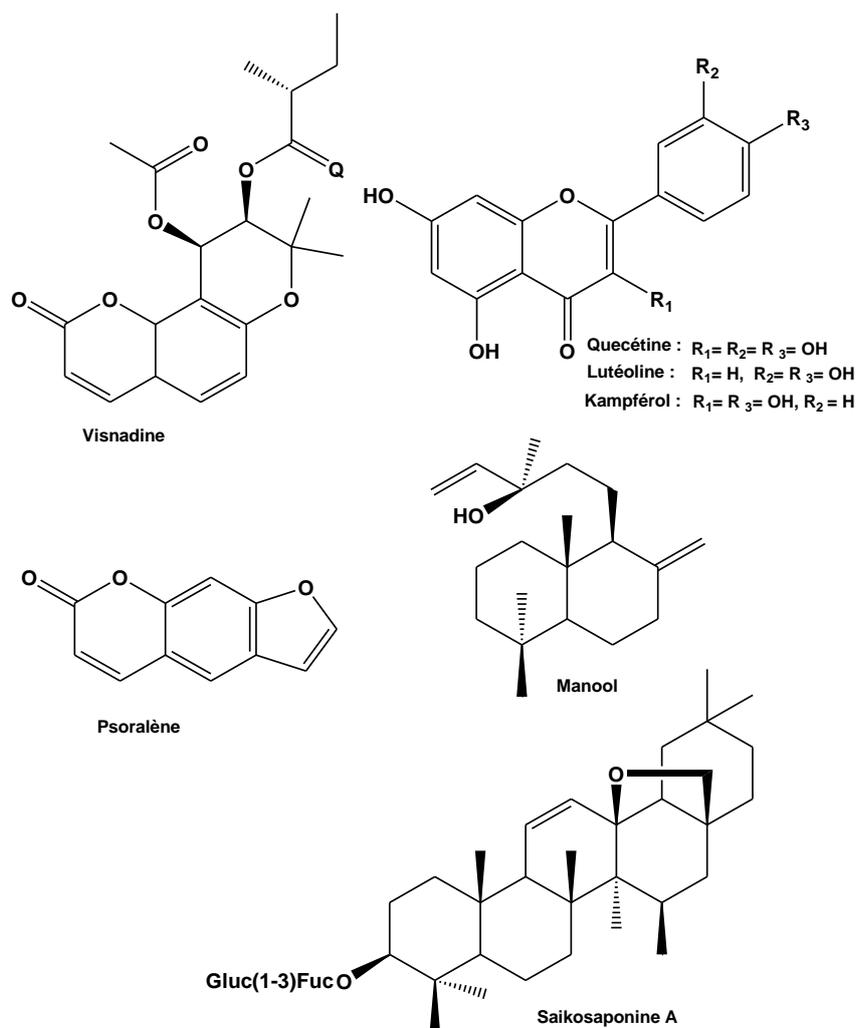


Figure 3. Quelques métabolites secondaires isolés chez la famille des Apicacés.

II.2. Le genre *Ammodaucus*

Le genre *Ammodaucus* Coss. & Durieu (*Apiaceae*) est endémique, il est répandu dans les régions désertiques s'étalant de l'Égypte aux îles Canaries, passant par tous les pays d'Afrique du Nord. Il pousse également dans les pays du Sahel. Il comprend deux espèces : *A. leucotrichus* et *A. maroccanus*. Notons aussi que *A. leucotrichus* subsp. *nanocarpus* qui a été décrite auparavant par Velasco *et al.* est considérée synonyme de *A. maroccanus* [59, 60].

II.3. L'espèce *Ammodaucus leucotrichus*

II.3.1. Description botanique et distribution

C'est une plante annuelle pluricaule à tiges de 10 – 20 cm de haut. Les feuilles 2 à 3 fois pennatiséquées en segments linéaires. Les fleurs à pétales blanc rosé, se disposent en ombelles et se transforment en méricarpes obovales (10 – 12mm) × (5 – 7mm), couvertes de poils soyeux ayant une longueur de 4 – 7 mm [59].

Ammodaucus leucotrichus est connue en Afrique du Nord sous le nom de «Kammoun essoufi», «Massouffa» ou «Moudrayga» [59, 61]. Cette espèce se distingue en deux taxons infraspécifiques (*var. longipilus* L. Chevall. (Synonyme *leucotrichus*) et *var. brevipilus* L. Chevall.) [59].

La distribution géographique des différents taxons *Ammodaucus* est représentée sur la figure 4.

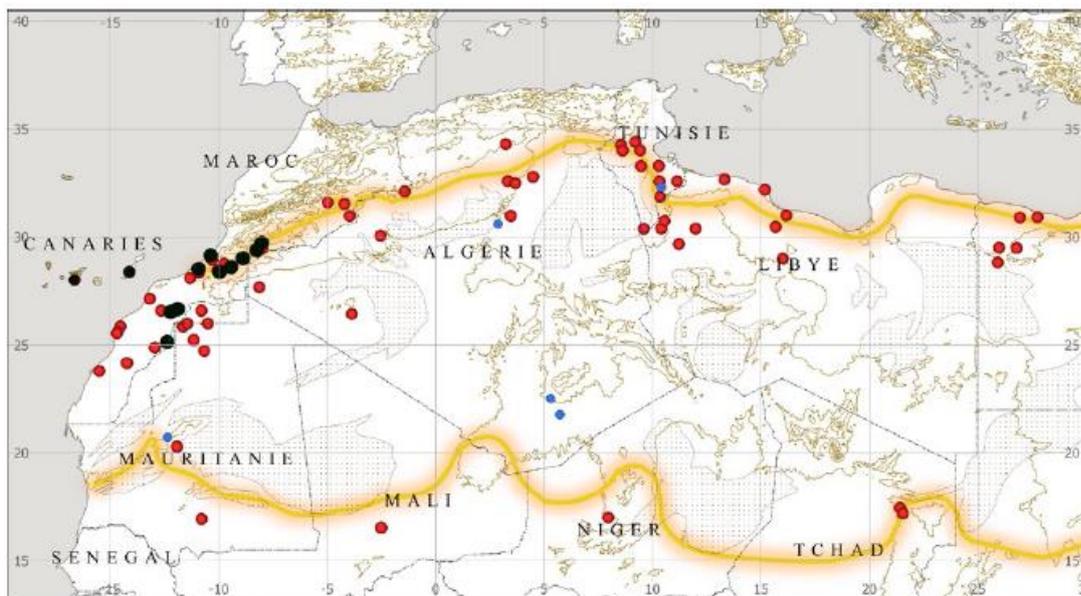


Figure 4. Distribution d' *A. maroccanus* (points noirs) ; *A. leucotrichus* Coss. & Durieu (points rouges) ; *A. leucotrichus* var. *brevipilus* L. Chevall. (points bleus) [59].

II.3.2. Utilisations traditionnelles d'*Ammodaucus leucotrichus*

Les fruits d'*Ammodaucus leucotrichus* dégagent une agréable odeur rappelant celle du cumin. Pour ce fait, ils sont recommandés pour parfumer l'haleine, aromatiser le thé et épicer les préparations culinaires. Diverses préparations à base des fruits de cette espèce sont consommées pour traiter plusieurs maladies : rhume et fièvre, arythmie, dysfonctionnement de glande thyroïde, ulcère d'estomac, vomissements, allergies, indigestion, anorexie, diarrhée, troubles intestinaux, constipation, spasmes et coliques [62, 63].

II.3.3. Les métabolites secondaires d'*Ammodaucus leucotrichus*

II.3.3.1. Les huiles essentielles

Les travaux publiés en littérature montrent que l'huile essentielle d'*Ammodaucus leucotrichus* est très riche en monoterpénoides (90-99%), des métabolites caractérisés par une forte volatilité et un faible poids moléculaire. La composition de cette fraction volatile est principalement dominée par le périllaldéhyde suivi par le limonène. Cela lui confère une odeur épicée grasse, et d'herbe [47, 62, 64-66].

Les proportions limonène/périllaldéhyde peuvent sensiblement varier. En effet, le périllaldéhyde est dérivé du limonène au sein de la cellule végétale via un processus biologique faisant intervenir une ou plusieurs enzymes. De ce fait cette réaction peut être liée à plusieurs facteurs (le stress, l'attaque par les prédateurs, etc). En outre, la réaction d'oxydation du limonène peut être amorcée suite à divers processus physiques comme l'exposition à la lumière et les différents traitements lors des opérations d'extraction ou de séchage [67, 68].

Globalement, plusieurs types de réactions sont possibles lors de la conversion du limonène vers ses différents dérivés. L'époxydation et l'hydroxylation sont les plus fréquentes et génèrent un nombre important de composés apparentés.

L'époxydation survient souvent sur les insaturations, l'addition d'un atome d'oxygène en position 1,2 engendre la formation du limonène-1,2-époxyde, tandis que son addition en position 8,9 aboutie à la formation du limonène -8,9-époxyde. L'hydroxylation est couramment observée sur les groupements méthyle et méthylène en positions 3,6, 7 et 8, ce qui mène à la formation respectivement de, l isopiperiténo, le carvéol, l'alcool périllique et l' α -terpinéol.

Certains dérivés sont formés directement en une seule étape, d'autres sont générés via un ou plusieurs intermédiaires. Par exemple, l'oxydation de l'alcool périllique produit le périllaldehyde qui pourra être transformé en acide périllique, si les conditions sont favorables.

Sur la figure 5 sont représentés quelques dérivés du limonène, dont la formation est favorisée par des processus physiques faisant intervenir le chauffage.

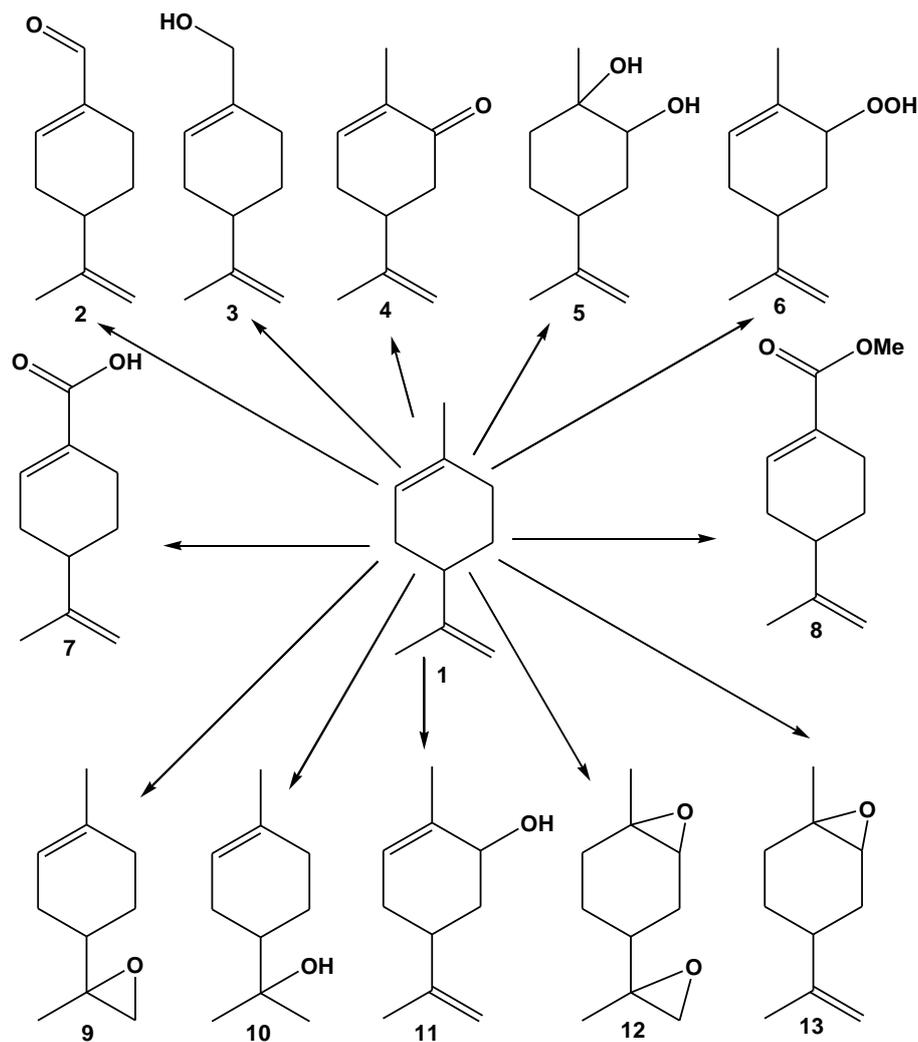


Figure 5. Quelques produits d'oxydation du limonène : (1) limonène, (2) périllaldehyde, (3) alcool périllique, (4) carvone ; (5) limonène-1,2-diol ; (6) hydroperoxyde de limonène ; (7) acide périllique, (8) méthyle périllate, (9) limonène -8,9- époxyde ; (10) α -terpinéol ; (11) carvéol ; (12) diépoxyde de limonène ; limonène-1,2-époxyde.

II.3.3.2. Autres métabolites

La première étude sur la partie non volatile des métabolites secondaires d'*A. leucotrichus* a été conduite par Muckensturm et *al.* Ces derniers ont réussi à isoler, à partir de l'extrait étheré des fruits de la plante, une lactone gáianolide sesquiterpénique: l'ammolactone [69].

Ziani et ses collaborateurs ont rapporté la détection de 12 composés phénoliques dans l'extrait des fruits d'*A. leucotrichus*, essentiellement des dérivés de l'acide quinique, des dérivés glycosylés d'apigénine, quercétine, isorhamnétine et kaempférol [6].

L'analyse par HPLC-DAD de l'extrait hydroalcoolique des graines de la plante a montré la présence de sept composés phénoliques, à savoir l'acide chlorogénique, l'acide 3-*p*-Coumaroylquinique, l'acide gallique, l'acide férulique, la myricétine, la quercétine et la lutéoline [70].

Une autre étude très récente, a permis l'identification de 16 composés phénoliques dans l'extrait hydroalcoolique des graines de la plante. En plus des polyphénols identifiés dans les études déjà citées, d'autres flavonoïdes comme la rhamnazine, la naringénine et le chrysoériol ont été rapportés [8].

Il est aussi important de signaler que la majorité des composés identifiés chez cette espèce appartiennent à la classe des flavonoïdes, principalement des flavones et les flavanols, avec seulement quelques composés appartenant aux des dérivés d'acides phénoliques.

La richesse d'*A. leucotrichus* en métabolites secondaires et leur grande diversité ont fait d'elle une cible privilégiée, cela a incité les scientifiques à explorer ses différents effets pharmacologiques. Par conséquent, un large éventail de propriétés a été mis en évidence, les plus implorantes sont les suivantes : l'activité antioxydante, antibactérienne, antifongique, antidiabétique, anti-inflammatoire, anticholinestérase et cytotoxique [71]. Cependant les mécanismes d'actions restent peu connus jusqu'à nos jours.

Sur la figure 6 sont consignées quelques molécules, isolées chez l'espèce *A. leucotrichus* et qui sont souvent mises en relation avec ses distinctes propriétés pharmacologiques.

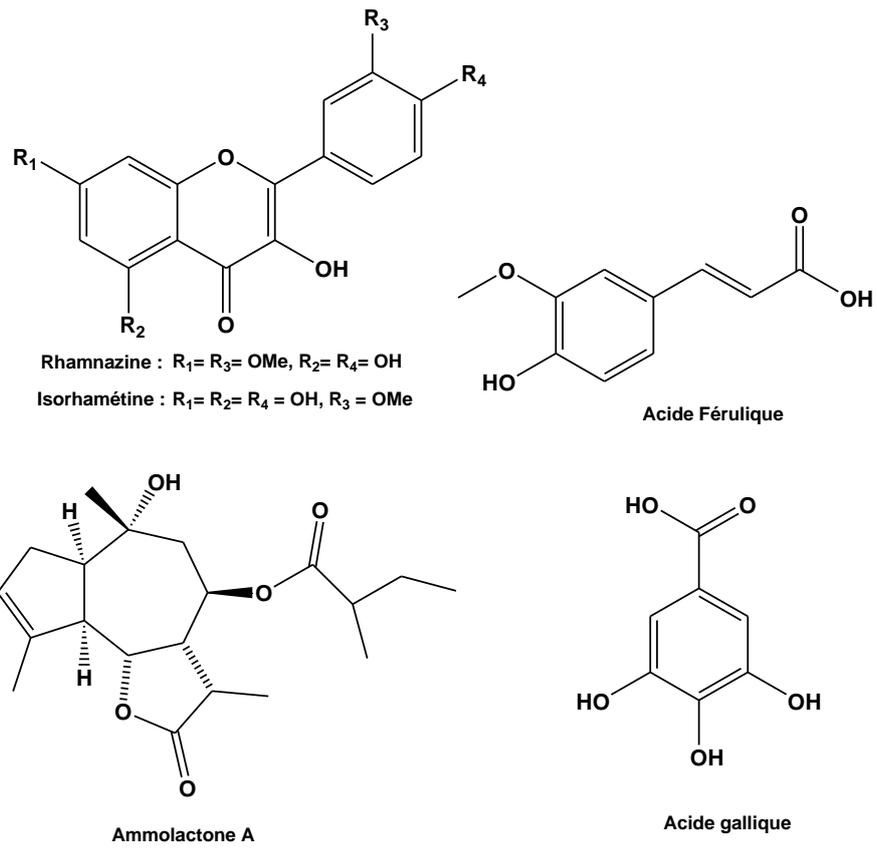


Figure 6. Quelques métabolites secondaires isolés chez l'espèce *A. leucotrichus*.

C h a p i t r e 2.

Les benzodiazépines, les benzimidazoles et les bases de Schiff.

I. Les benzodiazépines

I.1. Définition

Les benzodiazépines constituent une classe de composés pharmacologiquement actifs, réservés à l'usage psychopharmacologique. Leur structure est caractérisée par la présence d'un noyau benzénique fusionné à un hétérocycle diazoté, comportant sept chaînons. Les deux atomes d'azote peuvent être en positions : 1,4 ; 1,5 ; 1,2 ; 1,3 ; 2,4 et 2,3 [72]. Les 1,4-benzodiazépines et les 1,5-benzodiazépines sont les premières molécules de cette classe à faire l'objet des études cliniques[73]. Bien qu'ils appartiennent à deux groupes qui se distinguent par une distribution différente pour les deux atomes d'azote, les 1,4, et 1,5-benzodiazépines présentent des effets thérapeutiques communs. Ces molécules sont également des précurseurs utiles pour la préparation d'autres hétérocycles condensés tels que les oxazino-, triazolo-, oxadiazolo- et furano-benzodiazépines [74].

I.2. Méthodes de synthèse des benzodiazépines et dérivés

Les Benzodiazépines sont principalement synthétisées par condensation de l'OPDA et ses dérivés avec les différents composés carbonylés. Les réactions sont conduites dans des conditions conventionnelles, ou en présence d'oxydes ou catalyseurs métalliques en solution, ou sur support solide sous microondes. En outre, elles peuvent être obtenues via des réactions de réarrangement ou d'ouverture de composés hétérocycliques azotés et/ou oxygénés de différents chaînons, générant dans diverses conditions des intermédiaires ouverts qui se cyclisent ultérieurement pour former les dérivés de benzodiazépines [74].

I.2.1. Condensation de l'OPDA avec les cétones

Xiang-Qiang Pan *et al.* ont fait réagir l'OPDA avec des différents dérivés de cétones (figure 7) pour accéder aux diverses benzodiazépines. Les réactions ont été conduites dans l'acétonitrile, en présence du triflate de gallium comme catalyseur [75].

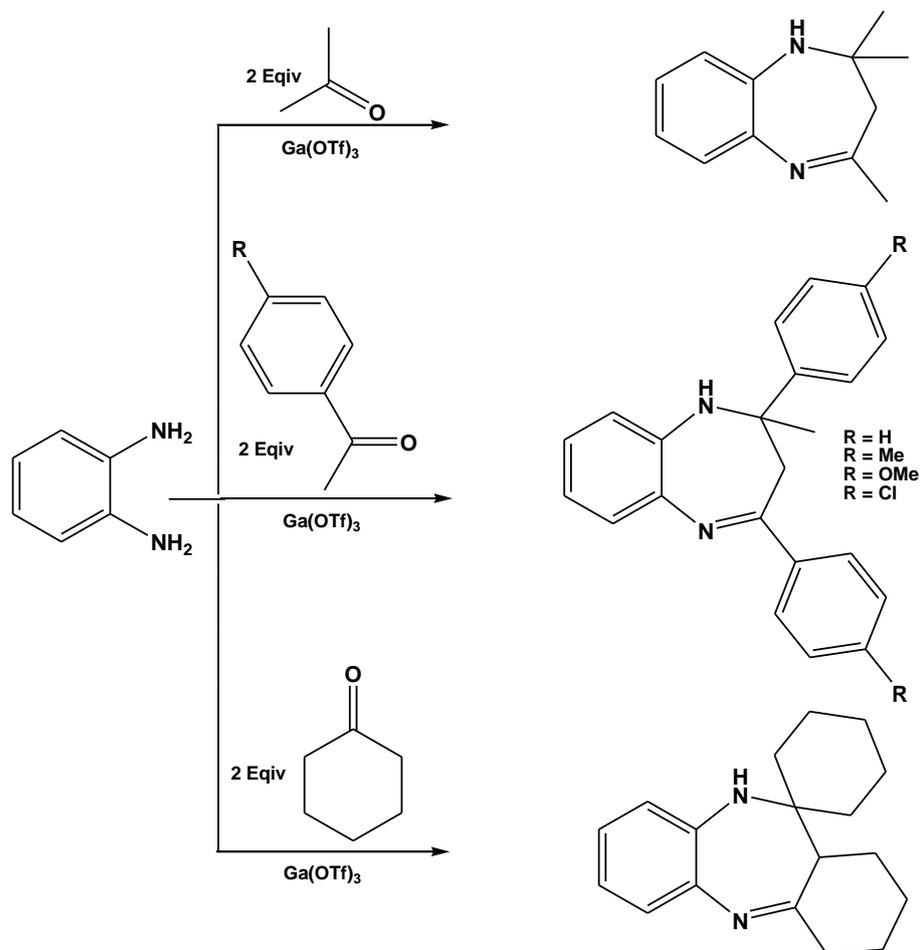


Figure 7. Synthèse des 1,4-benzodiazépines selon Xiang-Qiang Pan *et al.*

I.2.2. Condensation de l'OPDA avec les cétones α - β insaturées

Yuying Du et collaborateurs ont effectué la synthèse de dérivés 1,4-benzodiazépines (figure 8) à partir des chalcones (cétones α - β insaturées) et l'OPDA en excès (1mmol/1.5mmol). Cette procédure de synthèse a été réalisée dans un liquide ionique : le hydrogénosulfate de 1-Butylpyridinium ([BPy][HSO₄]). Cette méthode de synthèse était excellente en termes rendements (80-95%) [76].

La même stratégie de synthèse a été appliquée par une autre équipe de chercheurs, en opérant dans des conditions différentes. Les réactions ont été réalisées sans solvant en présence de l'acide sulfamique comme catalyseur [77].

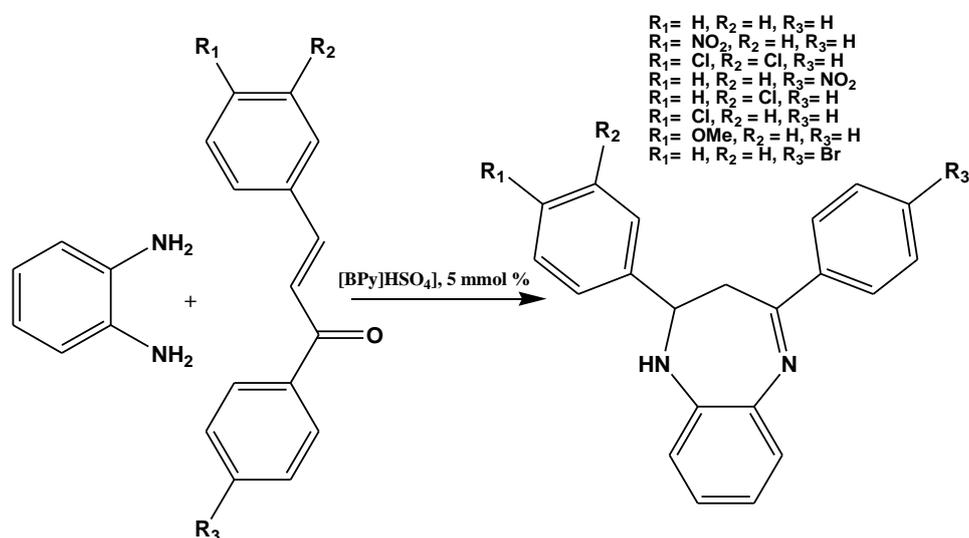


Figure 8. Synthèse des 1,4-benzodiazépines selon Sarda *et al.*

I.2.3. Condensation de l'OPDA avec les aldéhydes

Yadav *et al.* ont procédé à la condensation d'un aldéhyde (le 4,6-di-O-benzyl-2,3-dideoxy-aldehydo-D-erythro-trans-hex-2-énose) avec l'OPDA pour synthétiser un nouvel dérivé de la 1,4-benzodiazépine, avec un rendement de 85% (figure 9). La réaction a été catalysée par 2% en moles du trichlorure d'indium, elle a été réalisée dans l'éthanol à température ambiante [78].

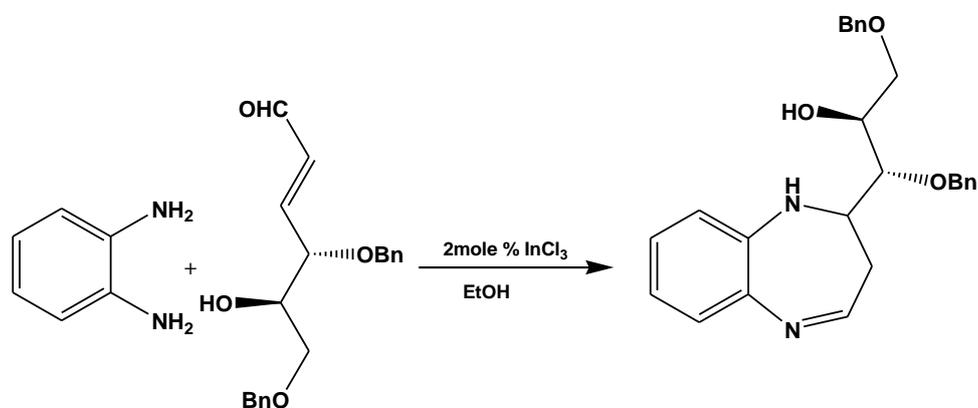


Figure 9. Synthèse des 1,4-benzodiazépines selon Yadav *et al.* .

1.2.4. Condensation de l'OPDA avec les β -dicétones

Une série de 1,4-benzodiazépines a été préparée par Vibhute et ses collaborateurs, via la réaction de condensation de l'OPDA avec diverses β -dicétones (figure 10). La réaction s'est déroulée à reflux dans l'éthanol, en optant pour l'acide acétique comme catalyseur [79].

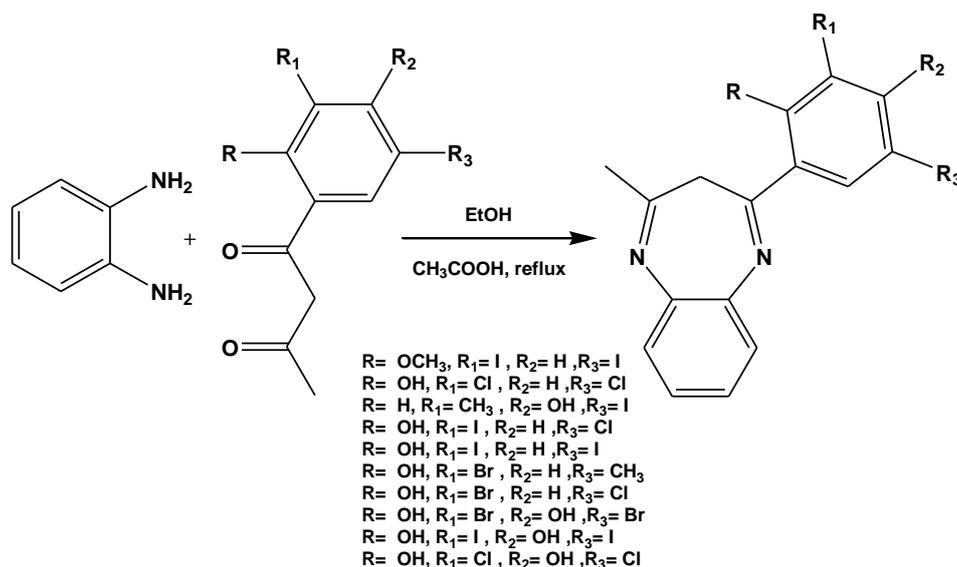


Figure 10. Synthèse des 1,4-benzodiazépines selon Vibhute *et al.*

1.2.5. Condensation de l'OPDA avec les β -cétoesters

Murai *et al* ont proposé une nouvelle voie de préparation des dérivés de benzodiazépines (figure 11), elle consiste en une réaction à composants multiples : l'OPDA, un aldéhyde aromatique, et un β -cétoester. De nombreux acides (TFA, TsOH, TfOH, AcOH, PhPO₃H, Cl₃CCO₂H, p-NO₂C₆H₄CO₂H, C₆F₅CO₂H, Zn(OTf)₂, Yb(OTf)₃, et Cu(BF₄)₂) ont été utilisés pour catalyser les réactions. Le meilleur rendement a été obtenu par le C₆F₅CO₂H avec le DCE comme solvant [80].

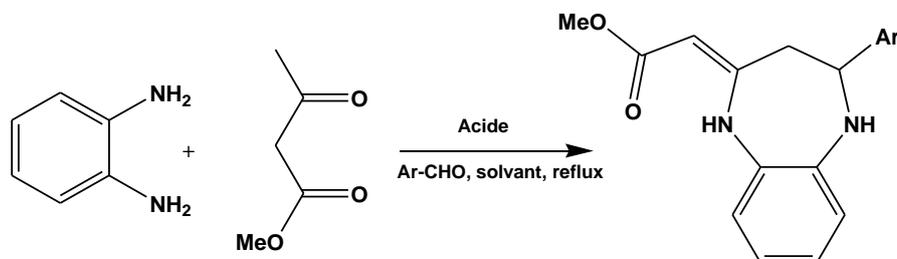


Figure 11. Synthèse des benzodiazépines selon Murai *et al.*

1.2.6. Condensation de l'OPDA avec les acides carboxyliques

Jung Dai-II *et al.* ont décrit la synthèse de nouveaux dérivés de benzodiazépines (figure 12) par condensation de l'OPDA avec l'acide 3-oxopentandioïque, utilisant divers catalyseurs (SiO_2 , HCl et le PPA). Cette approche de synthèse a fourni des rendements allant de 89-97% [81].

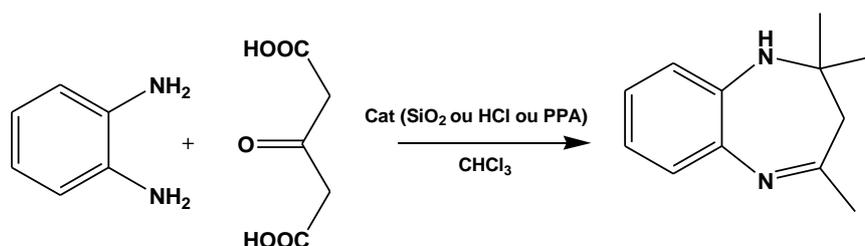


Figure 12. Synthèse de benzodiazépines selon Jung Dai-II *et al.*.

1.2.7. Condensation de l'OPDA avec les alcynes

Maiti *et al.* ont pu synthétiser des 1,4-benzodiazépines (figure 13), à partir de l'OPDA et des dérivés d'alcynes dans des conditions douces, avec des rendements acceptables, en choisissant un catalyseur à base de mercure ($\text{Hg}(\text{OTf})_2$) [82].

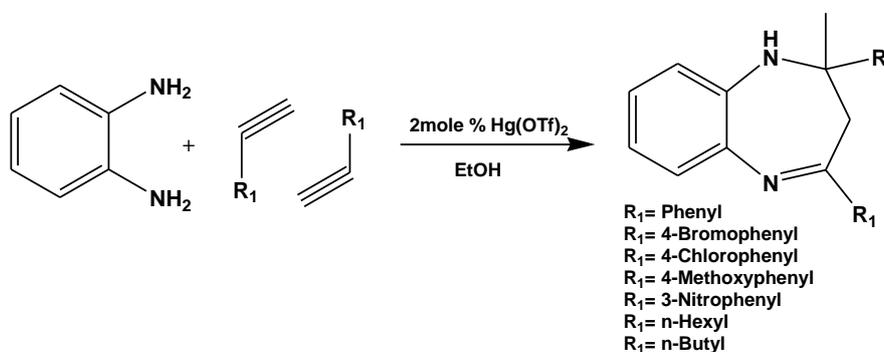


Figure 13. Synthèse des 1,4-benzodiazépines selon Maiti *et al.*

1.2.8. Condensation des énamines avec les aldéhydes

Afin de synthétiser des benzodiazépines tricycliques (figure 14), Cherfaoui *et al.* ont choisi utiliser des systèmes énamines comme précurseurs. La nouvelle voie de synthèse proposée est réalisée en procédant dans des conditions simples, sans catalyseur avec l'éthanol comme solvant. Les énamines ont été réagies avec des aldéhydes différemment fonctionnalisés pour former des benzodiazépines et apparentés.

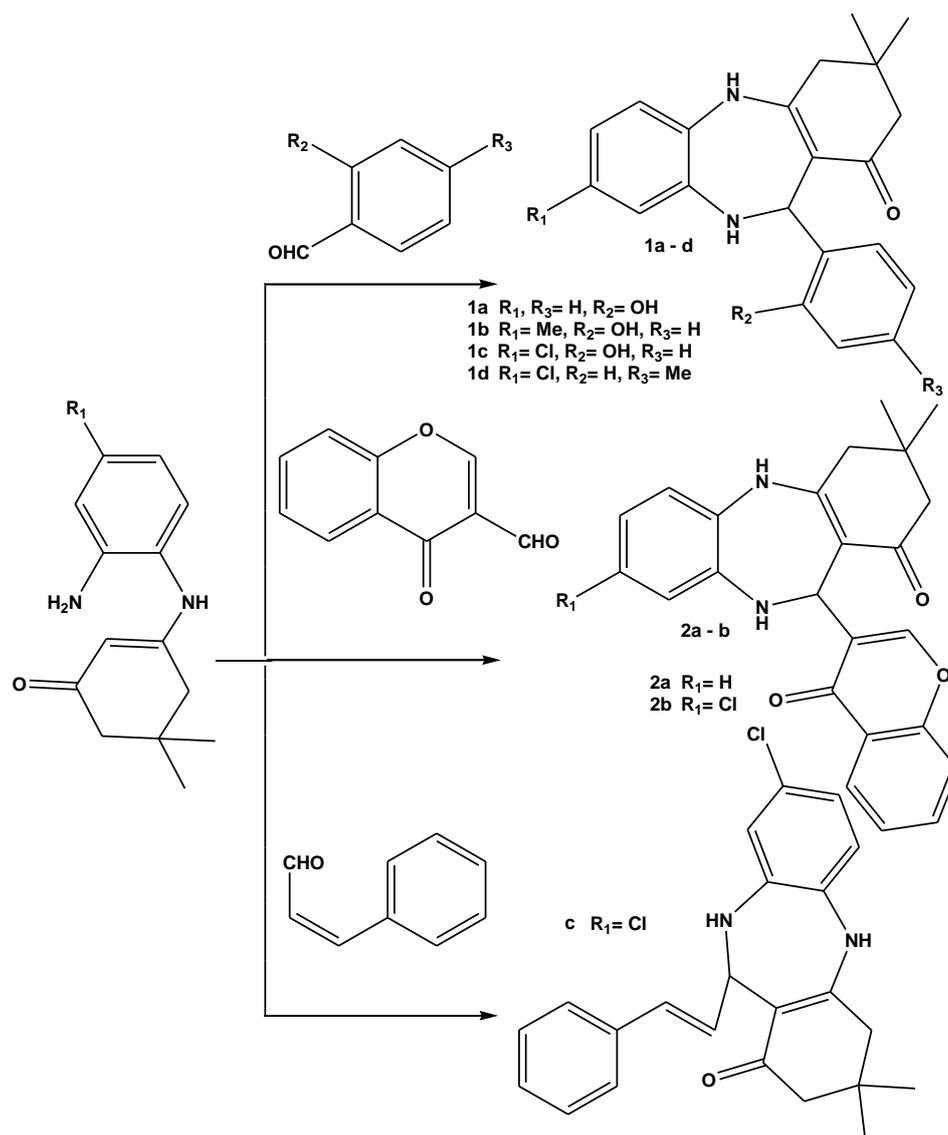


Figure 14. Synthèse des 1,4-benzodiazépines selon Cherfaoui *et al.*

I.3. Intérêt biologique

Les dérivés de Benzodiazépines sont d'une importance capitale dans le domaine pharmacologique et biologique. Présent dans de nombreux composés synthétiques, le noyau benzodiazépine, constitue un synthon et pharmacophore extrêmement recherché et étudié.

En effet, de nombreuses études ont mis la lumière sur les diverses activités biologiques de ce motif. Les dérivés de benzodiazépines sont habituellement utilisés comme anticonvulsivants, anxiolytiques, analgésiques, sédatifs, antidépresseurs et agents hypnotiques [83]. Ils peuvent aussi présenter d'autres propriétés pharmacologiques telles que : l'activité anticancéreuse, antivirale, antimicrobienne, antioxydante et anti-inflammatoires [84].

Les benzodiazépines sont un groupe de médicaments psychotropes qui agissent en se liant aux récepteurs GABA ergiques situés sur les membranes des neurones et en augmentant la transmission de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), un neurotransmetteur inhibitif. Cela se traduit par une inhibition des réponses nerveuses et une augmentation de l'effet inhibitif de GABA sur le système nerveux central, ce qui peut entraîner des effets hypnotiques, sédatifs, anxiolytiques, anticonvulsivants, myorelaxants et amnésiques [85].

Les benzodiazépines sont largement utilisées pour le traitement de l'insomnie, de la dépression, de l'anxiété, de la manie, des troubles paniques, des spasmes musculaires, des phobies et des troubles obsessionnels compulsifs. Elles peuvent également être utilisées pour prévenir et traiter les convulsions, et pour traiter le syndrome de Lennox-Gastaut [86].

II. Les benzimidazoles

II.1. Définition

Le benzimidazole ou 1,3-benzodiazole (figure 15) est un composé organique hétéroaryle bicyclique, formé par un noyau imidazole accolé par deux carbones à un cycle benzène. C'est une structure vectrice de nombreuses activités thérapeutiques, elle est très recherchée en biologie et en chimie pharmaceutique et médicinale.

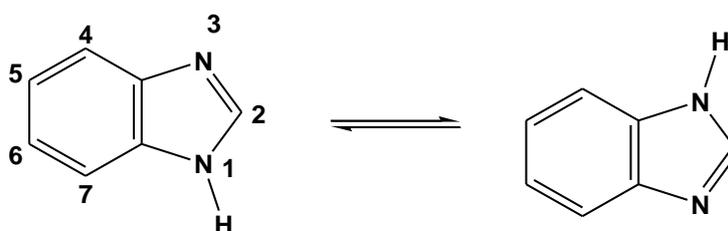


Figure 15. Structure du motif benzimidazole.

II.2. Méthodes de synthèse du benzimidazole et dérivés

II.2.1. Méthode de Hobrecker

La préparation du benzimidazole à l'échelle du laboratoire a été décrite pour la première fois par Hobrecker en 1872. Ce composé se manifeste sous forme d'un solide de couleur blanche/beige, qui atteint une température d'ébullition de 360 °C et une température

de fusion de 172 °C. Il présente une légère solubilité dans l'eau et une solubilité totale dans l'éthanol [87].

L'accès au noyau benzimidazole à travers cette méthode commence par une réduction du 2-nitro-5-méthylacétanilide, suivie d'une condensation pour former la 2,5-diméthylbenzimidazole (figure 16).

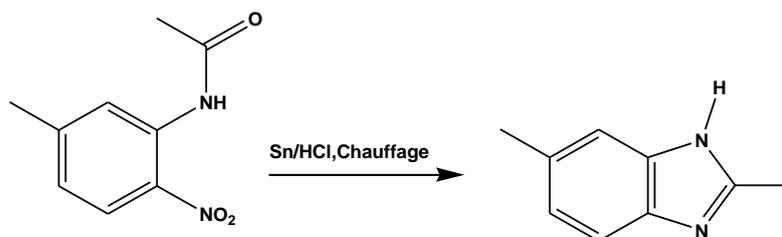


Figure 16. Synthèse de 2,5-diméthylbenzimidazole selon Hobrecker.

II.2.2. Méthode de Phillips

Cette voie d'accès (figure 17) a été rapportée pour la première fois par Phillips en 1928, il a montré que l'OPDA peut réagir avec l'acide acétique au reflux pour aboutir au 2-méthyl-1*H*-benzimidazole [88]. Cette réaction a été ensuite généralisée aux autres acides carboxyliques et dérivés tels que les carboximides, les ortho-esters, les anhydrides, les lactones et nitriles [89].

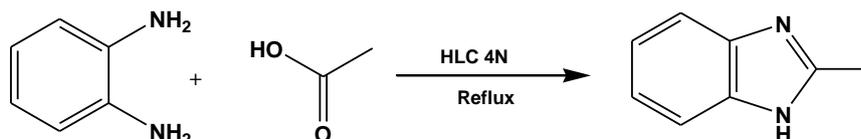


Figure 17. Synthèse de la 2-méthylbenzimidazole selon Phillips.

II.2.3. Méthode de Van Allan

La méthode de Van Allan et Deagon (figure 18) consiste en une condensation entre l'OPDA et le bisulfure de carbone, en milieu basique. La réaction conduit à la formation de la 2-mercaptobenzimidazole, après neutralisation par une solution d'acide éthanoïque diluée à 20% [90].

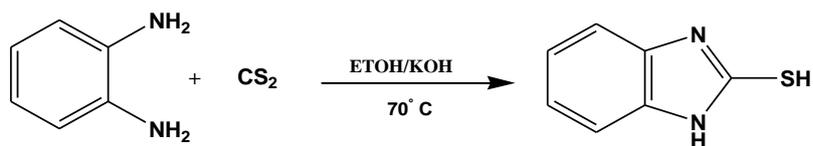


Figure 18. Synthèse de la mercaptobenzimidazole selon Van Allan.

II.2.4. Méthode de Léonard

Le premier procédé de synthèse par condensation de l'OPDA avec des halogénures de cyanogène a été publié en 1908 par Pierron. Cette condensation a été effectuée à 100 °C dans un milieu aqueux, en utilisant l'OPDA et le bromure de cyanogène (figure 19). Le rendement obtenu a parfois été peu reproductible [91].

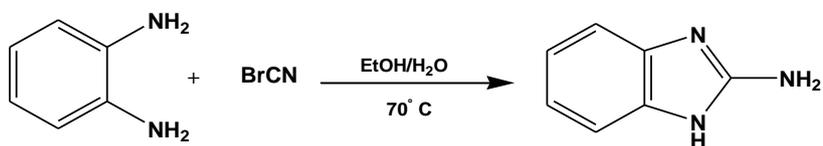


Figure 19. Synthèse de la 2-amino-1H-benzimidazole selon Leonard.

La réaction a ensuite été réalisée dans des solvants organiques comme le méthanol ou l'éthanol. Le rendement a été ainsi augmenté jusqu'à 80%.

II.2.5. Condensation de l'OPDA avec les aldéhydes et cétones

Les benzimidazoles sont accessibles via des réactions de condensation de l'OPDA avec les nitrofurane carbaldéhydes, les nitrothiophène carbaldéhydes, ou les aldéhydes aromatiques.

Dans cette optique, Nannapaneni *et al* ont rapporté la synthèse de plusieurs dérivés de benzimidazoles, par condensation de l'OPDA avec le benzaldéhyde et ses différents dérivés (figure 20) [92].

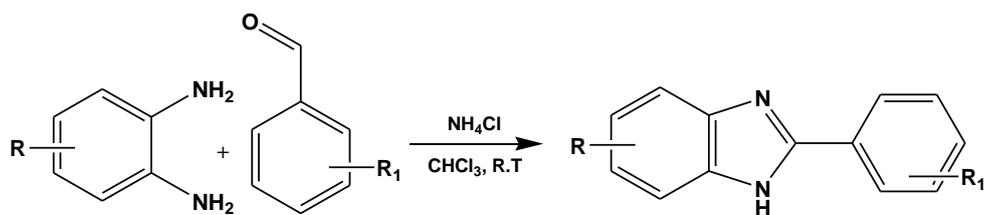


Figure 20. Synthèse des dérivés benzimidazoles selon Nannapaneni *et al*.

II.2.6. Autres méthodes de synthèse

Toujours en utilisant l'OPDA comme substrat, divers dérivés benzimidazoles ont été préparés via d'autres réactifs comme les cyanamides, les carboimidoyles, les amidines et certains agents bis-électrophiles tels que la di(imidazole-1-yl) méthanimine et l'acide aminoiminométhane sulfonique [93].

Les dérivés benzimidazoles sont également accessibles en utilisant une large gamme de substrats. Quelques exemples sont cités ci-dessous.

- Le chauffage de l'aminophényluréthane au-delà de sa température de fusion, conduit à la formation de la 2(3H)-benzimidazolone [94].
- Suite à un traitement thermique, les dérivés N-monoacylés et N,N'-diacylés de l'OPDA se cyclisent, formant des benzimidazoles substitués en position 2 [95].
- La décomposition sous l'effet thermique de l'amidrazonylide aboutie à la formation la 2-phényl benzimidazole [96].
- Le chauffage des dérivés ortho-halogénés de la N-phénylurée en milieu alcalin fournit, via des réactions de N-arylations intramoléculaires, des dérivés de la benzimidazole-2-one [97].
- Les o-nitronanilines et les o-nitroanilines N-substituées donnent par réaction avec les aldéhydes, en conditions réductrices, des benzimidazoles substitués [98].
- Dans une première étape, les composés o-phénylène aminoazoïques réagissent avec les aldéhydes pour former des imines. Ces dernières donnent à travers une isomérisation et cyclisation intramoléculaire des N-arylamino benzimidazoles [99].
- Les 2-aryl-1-benzylbenzimidazoles sont directement synthétisés, en présence de triflate de cuivre, utilisant des arylhydrazones comme produits de départ [100].

II.3. Intérêt biologique

Le noyau benzimidazole est présent dans diverses molécules naturelles bioactives, c'est une unité structurale importante en chimie thérapeutique et médicinale. En effet, ce motif constitue une cible thérapeutique privilégiée pour le développement de nouveaux pharmacophores. Le benzimidazole est l'un des hétérocycles les plus étudiés pour ses diverses activités biologiques. C'est un bioisostère analogue des bases azotées puriques, ce qui lui confère le pouvoir d'agir au niveau des systèmes de variation et de conservation impliquant les acides nucléiques des microorganismes [101].

Plusieurs études font état des puissants effets anticancéreux, anthelminthique, antifongique, antibactérien, antiprotozoaire, antiviral, anti-inflammatoire et analgésique des benzimidazoles [102]. En outre, divers médicaments vendus dans le monde aujourd'hui sont des dérivés du benzimidazole.

III. Les bases de Schiff

III.1. Définition

Une base de Schiff, nommée d'après Hugo Schiff, est une structure comportant le groupe fonctionnel C=N-, l'atome d'azote étant engagé dans une liaison avec un groupement aryle ou alkyle, et pas un hydrogène : ce sont donc des imines secondaires [103]. Par extension, on appelle base de Schiff tout produit ayant une formule générale de type $R^1R^2C=NR^3$, où R désigne une chaîne organique aliphatique ou aromatique.

III.2. Méthodes de synthèse des bases de Schiff

Les bases de Schiff sont habituellement synthétisées par la condensation des amines primaires avec les alcools ou les composés carbonyles en utilisant une large gamme de catalyseurs tels que : $HClO_4$, $CaCO_3/Kaolinite$, $(Cu(NO_3)_2, 6H_2O)$, H_2SO_4 , $Fe(III)MgAl-LDH$, $(H_3PO_4 \cdot 12WO_3 \cdot xH_2O)$, Al_2O_3/P_2O_5 et MnO_2 [104].

III.2.1. Synthèse à partir des aldéhydes et cétones

De façon générale, une base de Schiff résulte d'une réaction de condensation d'un composé carbonyle (aldéhyde ou d'une cétone) sur l'amine primaire (aliphatique ou aromatique), comme cela est illustré par la figure 21.

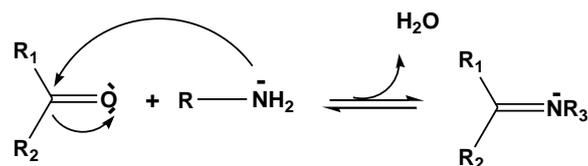


Figure 21. Schéma de synthèse des bases de Schiff par condensation des amines avec les cétones et aldéhydes.

A titre d'exemple, Hassan et ses collaborateurs ont procédé à la préparation de nouvelles bases Schiff (figure 22) par condensation de l'hydrazonoindolin-2-one avec une série d'aldéhydes portant divers motifs hétérocycliques [105]. Les réactions ont été réalisées à reflux dans l'éthanol utilisant des quantités catalytiques d'acide acétique.

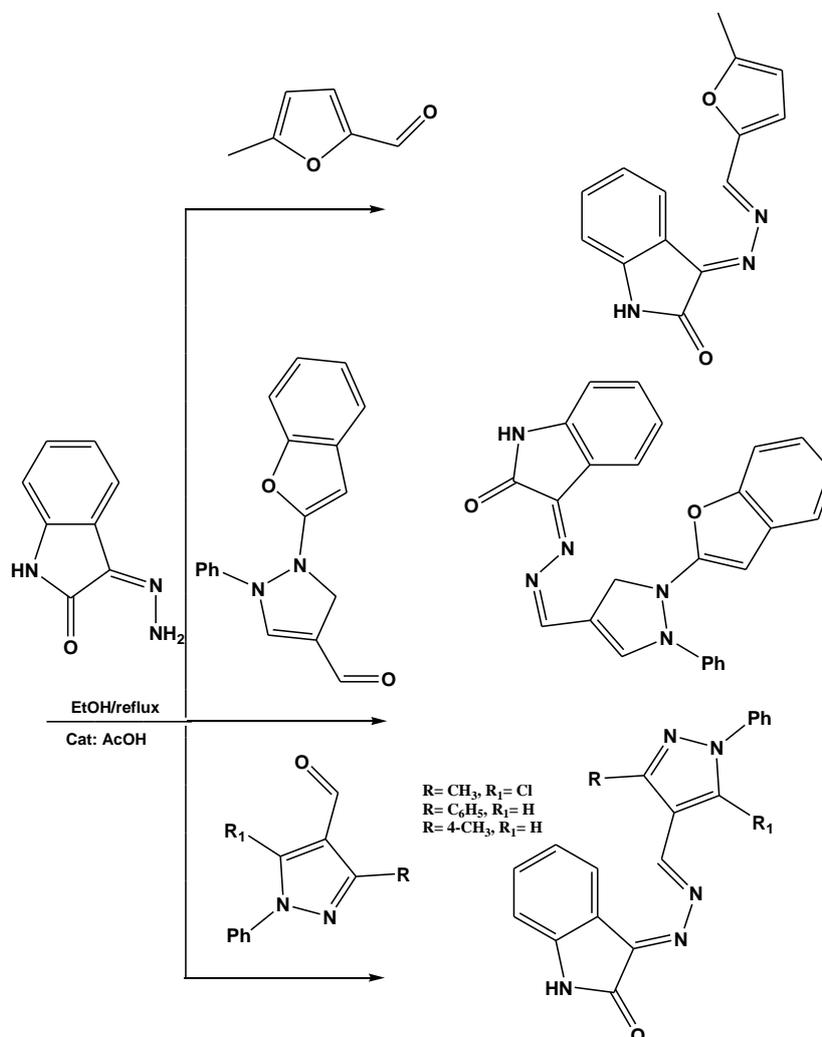


Figure 22. Synthèse des bases de Schiff selon Hassan *et al.*

III.2.2. Synthèse à partir des alcools

Gnanapraka *et al.* ont proposé la synthèse d'une série d'azométhines (figure 23) à partir de la condensation de différents alcools et amines primaires [106].

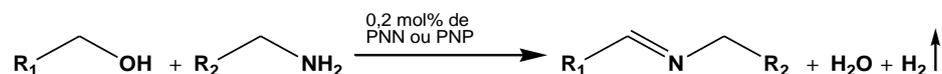


Figure 23. Synthèse des bases de Schiff selon Gnanapraka *et al.*

Les réactions se déroulaient à reflux dans le toluène en présence du complexe de type pince de ruthénium (figure 24) : le PNP (2,6-bis(di-tert-butylphosphinométhyl)pyridine). Les bases de Schiff sont obtenues avec des rendements allant de 55 à 90%

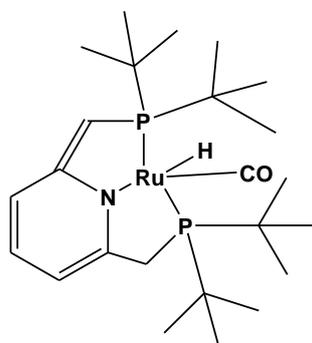


Figure 24. Structure du PNP.

Sur le tableau 2 sont présentées quelques imines obtenues par méthode Gnanapraka *et al.*, ainsi que les différents réactifs utilisés pour chaque réaction.

Tableau 2. Quelques imines obtenues selon Gnanapraka *et al.*

Alcool	Amine	Imine obtenu	Rendement (%)
			79
			82
			88
			86

Blackburn et Taylor ont rapporté la préparation de bases de Schiff par condensation des différents alcools benzyliques avec diverses amines primaires. Les réactions sont réalisées dans le DCM à reflux en utilisant le dioxyde de Manganèse et les tamis moléculaires A4 comme catalyseurs (figure 25) [107].

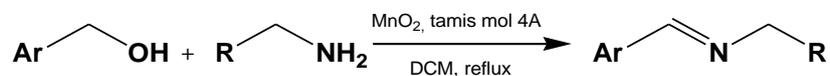
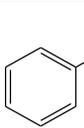
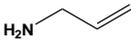
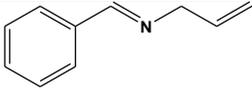
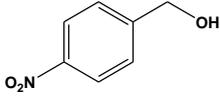
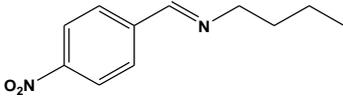
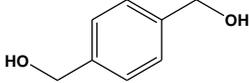
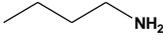
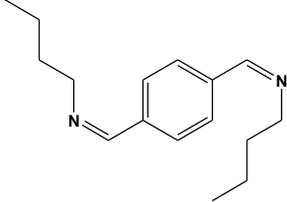
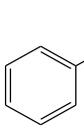
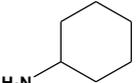
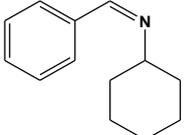


Figure 25. Synthèse des bases de Schiff selon Blackburn et Taylor.

Sur le tableau 3 sont présentées quelques imines obtenues par la méthode de Blackburn et Taylor ainsi que les différents réactifs de départ, utilisés pour chaque réaction.

Tableau 3. Quelques imines obtenues selon Blackburn et Taylor.

Alcool	Amine	Imine obtenu	Rendement (%)
			> 95
			> 95
			> 95
			95

III.2.3. Synthèse par dimérisation des dérivés d'aniline et benzylamines

Orito et collaborateurs ont proposé la synthèse de bases de Schiff par dimérisation des dérivés d'aniline et benzylamines (figure 26) en présence de HgO-I₂ comme catalyseur [108].

Les réactions sont réalisées dans le dichlorométhane à température ambiante et les divers produits synthétisés ont été obtenus à des rendements de 40-98%.

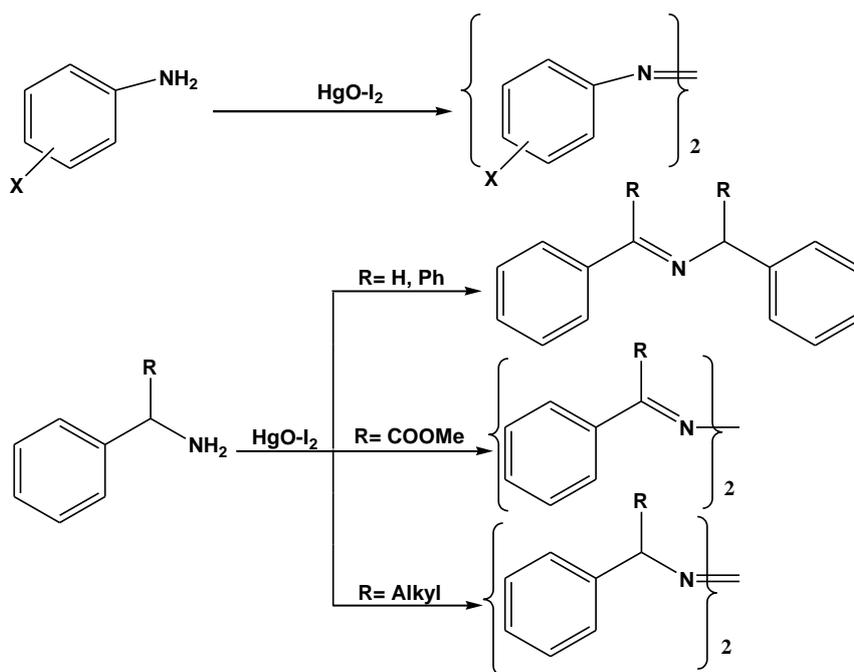


Figure 26. Synthèse des bases de Schiff selon Orito *et al.*

III.2.4. Synthèse par déshydrogénation des amines

Chae et Do ont rapporté la synthèse de bases de Schiff par déshydrogénation catalytique des amines (figure 27), utilisant le complexe tétramétallique μ -oxo- μ -hydroxo-hydrure de ruthénium $\{[(PCy_3)(CO)RuH]_4(\mu_4-O)(\mu_3-OH)(\mu_2-OH)\}$, et un alcène accepteur d'hydrogène : le *tert*-butylethylène (TBE) [109].

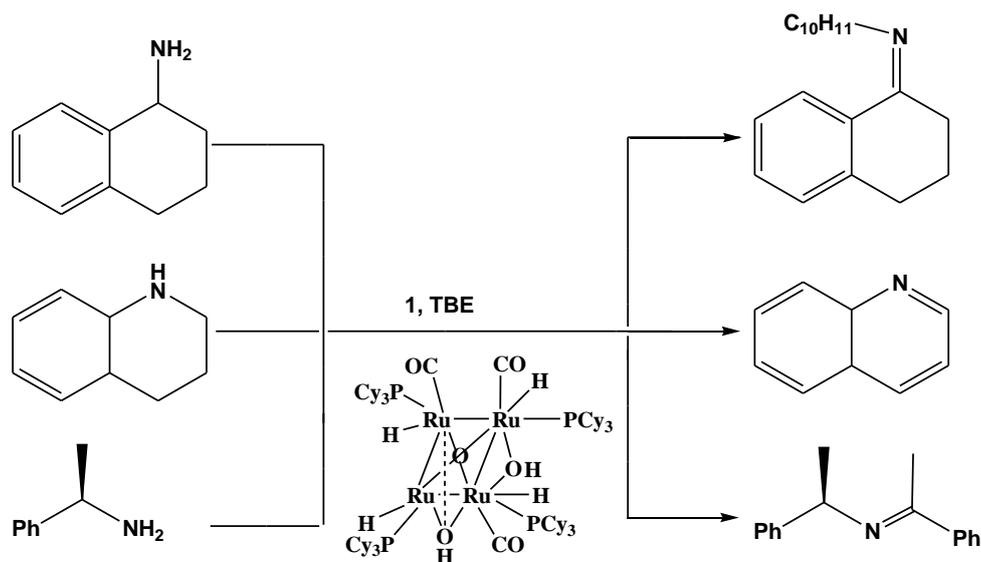


Figure 27. Synthèse des bases de Schiff selon Chae et Do.

En se basant sur le même type de réactions (réaction de transfert d'hydrogène), Alida et ses collaborateurs ont décrit l'obtention de plusieurs bases de Schiff par déshydrogénation des amines secondaires (figure 28), en présence d'un complexe de ruthénium (1) comme catalyseur et 2,6-diméthoxy benzoquinone (2) comme accepteur d'hydrogène [110].

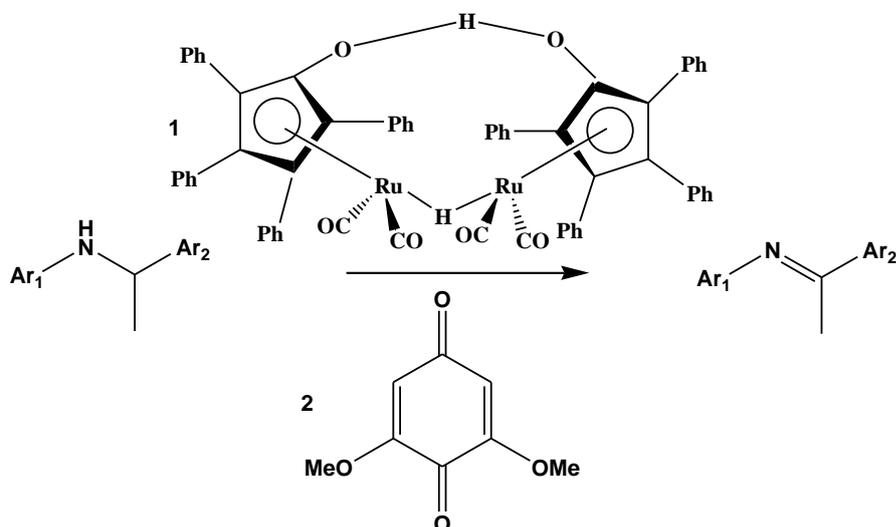


Figure 28. Synthèse des bases de Schiff selon Alida *et al.*

Sur le tableau 4 sont présentées quelques imines obtenues par méthode d'Alida *et al* ainsi que les différents réactifs utilisés pour chaque réaction.

Tableau 4. Quelques imines obtenues par la méthode d'Alida *et al.*

Substrat	Imine	Rendement (%)
		93
		95
		70
		93

Gu *et al* ont rapporté la préparation des amines secondaires (figure 29) en présence du complexe de type pince d'Iridium : le PCP IrH₂(C₆H₃-2,6-(CH₂PBut₂)₂) comme catalyseur, et le TBE comme accepteur d'hydrogène [111].

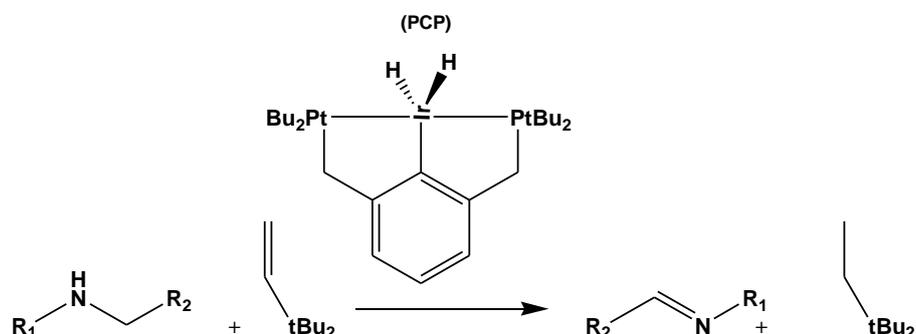


Figure 29. Synthèse des bases de Schiff selon Gu *et al*.

Les meilleurs rendements pour cette réaction ont été obtenus dans le toluène, quelques exemples de substrats et d'imines obtenus sont consignés sur le tableau 5.

Tableau 5. Quelques imines obtenues selon Gu *et al*.

Substrat	Imine	Rendement (%)
		72
		77
		94
		53

Murahashi et ses collaborateurs ont décrit la synthèse des imines (figure 30) par déshydrogénation aérobie des amines secondaire, en présence d'un complexe de diruthenium (Ru₂(OAc)₄Cl) comme catalyseur [112].

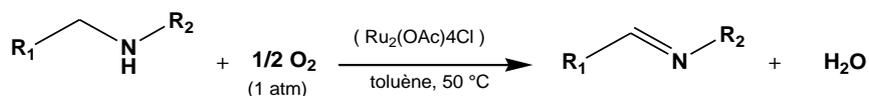
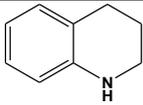
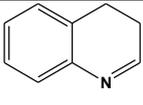
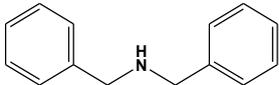
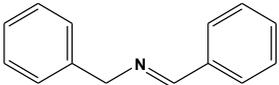
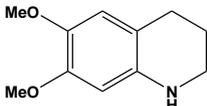
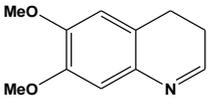
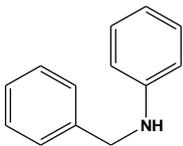
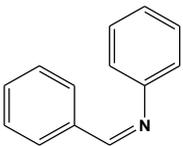


Figure 30. Synthèse des bases de Schiff selon Murahashi *et al.*

Sur le tableau 6 sont donnés quelques exemples de substrats utilisés et les diverses imines produites selon la méthode de Murahashi *et al.*

Tableau 6. Quelques imines obtenues selon Murahashi *et al.*

Substrat	Imine	Rendement (%)
		77
		72
		80
		27

III.3. Intérêts des bases de Schiff

Au cours de ces dernières années, la communauté scientifique a accordé un grand intérêt à la synthèse et caractérisation des azométhines et de leur complexes métalliques, afin de les exploiter dans différents domaines, tels que la chimie, la biologie, l'industrie pharmaceutique et la médecine [113].

De nombreuses études réalisées sur les bases de Schiff, ont mis en exergue leurs excellentes propriétés inhibitrices de corrosion, vis-à-vis de matériaux divers tels, l'acier doux, l'aluminium, le cuivre et le zinc [114]. En détection électrochimique : Les bases de Schiff ont été utilisées comme supports dans la préparation de capteurs potentiométriques, des capteurs à membrane à base de PVC et des capteurs chimiques luminescents [115].

Les bases de Schiff ou leurs complexes sont de bons catalyseurs pour diverses réactions, à savoir : des réactions d'addition et élimination, d'époxydation, de polymérisation, d'hydrolyse et décomposition, et des réactions d'oxydo-réduction [116].

Les composés organiques de type bases de Schiff et leurs complexes métalliques constituent de nos jours des systèmes d'une grande importance et efficacité pour lutter contre plusieurs microorganismes et diverses maladies. En effet ces molécules sont très recherchées pour leurs propriétés : antibactériennes, antifongiques, antivirales, antioxydantes, anticancéreuses, anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques [117, 118].

D'autres applications peuvent être citées pour ces composés et leurs différents dérivés : elles sont utilisées comme colorants, surfactants et pesticides [119].

C hapitre 3.

Le cancer.

1. Historique

Le cancer n'est pas une maladie récente, son histoire remonte à des millions d'années. En effet, des recherches récentes ont révélé des traces de cancer dans les ossements d'une tortue vieille de 240 millions d'années [120]. Cette maladie était aussi présente chez nos ancêtres préhistoriques, et les plus anciens cancers découverts chez l'hominidé datent d'environ 1,8 à 2 millions d'années [121]. Cela démontre que les peuples préhistoriques étaient également capables de développer des cancers, malgré leur régime alimentaire et leur environnement non pollué.

Le plus ancien texte qui décrit cette pathologie semble être le papyrus chirurgical (découvert par Edwin Smith), attribué à Imhotep médecin et architecte du pharaon Djoser vers le III^{ème} millénaire **avant J-C** [122].

Le mot cancer tire son origine du terme grec « karkinos ou Karkinoma » qui signifie « **crabe** ». Entre 460 et 370 avant JC, Hippocrate était le premier à faire l'analogie entre une lésion tumorale ayant des veines étendues de tous côtés et un crabe. La tumeur est en effet décentrée par une masse tissulaire arrondie, entourée d'extensions en forme de rayons qui ressemblent aux pattes de ce crustacé. Il a décrit des lésions affectant la peau, les seins, l'estomac, le col de l'utérus et le rectum, sans évoquer ou faire référence au mot cancer [123].

2. Définition

« Cancer » est un terme vulgarisé d'ordre général qui fait référence à un groupe de maladies, provoquées par la division incontrôlée de certaines cellules du corps humain. C'est la conséquence d'une croissance cellulaire excessive, dépassant les besoins de la régénérescence cellulaire, échappant aux différentes opérations de régulation l'organisme[124]. Il s'agit d'un processus en plusieurs étapes qui commence souvent par une

lésion précancéreuse, qui se transforme ensuite en une tumeur ou néoplasme [125]. Au cours de la progression de la pathologie, certaines cellules peuvent migrer de leur lieu d'origine à travers les systèmes vasculaire et lymphatique, et donner naissance à des métastases (tumeurs filles) [126].

3. Nomenclature des cancers

Les professionnels de la santé utilisent une terminologie très précise pour nommer les tumeurs. En général, un nom de tumeur est constitué d'une racine et d'un suffixe, et peut être associé à un adjectif. La racine indique et qualifie l'endroit ou l'origine du cancer (*Adeno* (glandulaire), *chondro* (cartilagineux), *erythro* (erythroïde), *hemangio* (vasculo-sanguin), *angio* (vasculaire), *hepato* (hépatique), *lipo* (adipocytaire), *lympho* (lymphatique), *melano* (mélanique), *myelo* (myéloïde), *osteno* (osseux), *myo* (musculaire), *léiomyo* (musculaire lisse), *rhabdomyo* (musculaire striée) [127, 128].

Le suffixe détermine le genre de prolifération [129] :

- Le suffixe « **ome** » sert à désigner les tumeurs bénignes (oncocytome, adénome, angiomyolipome, rhabdomyome, leiomyome, fibrome, etc). Elles sont localisées et bien délimitées d'un point de vue histologique. Cependant, des exceptions existent (ex : myélome, lymphome, séminome et mélanome sont des tumeurs malignes). Les termes tératome et dysembryome ne préjugent pas de la bénignité ou de la malignité ;
- Le suffixe « **matose** » est utilisé pour indiquer la présence de tumeurs multiples ou diffuses (fibromatose, angiomatose, lipomatose, leiomyomatose, adénomatoses, etc) ;
- **blastome** désigne une tumeur embryonnaire qui prend naissance dans les cellules germinales (ex : néphroblastome, glioblastome, médulloblastome ou neuroblastome) ;
- **carcinome** désigne une tumeur maligne formée de cellules épithéliales néoformées comme l'adénocarcinome ;
- **sarcome** désigne une tumeur maligne, issue des tissus conjonctifs, tel que le rhabdomyosarcome.

4. Génétique et cancer

Les cancers sont des pathologies génétiques, ce qui signifie qu'elles sont causées par des anomalies et altérations au niveau des gènes. Les cancers dits familiaux, sont liés à des mutations germinales d'un certain type de gènes. Ainsi, cette modification est donc présente dans toutes les cellules du corps, y compris les gamètes. De ce fait, il est fort probable qu'elle soit transmise aux futures générations [130].

Les gènes altérés associés aux pathologies cancéreuses se distinguent en 4 catégories : Les oncogènes, les anti-oncogènes, les gènes angiogènes et les gènes métastatiques.

4.1. Les oncogènes

Les oncogènes, nommés proto-oncogènes à l'état physiologique et oncogènes lorsqu'ils sont mutés, jouent un rôle dans la régulation de la prolifération cellulaire anarchique, en codant pour diverses protéines comme les protéines anti-apoptotiques de la famille de BCL-2, qui sont impliquées dans la tumorigenèse. Grâce à l'oncogénèse les cellules cancéreuses peuvent développer de nouvelles caractéristiques, notamment une capacité de survie et de multiplication, en dehors de tous signaux d'élimination et de contrôle [131].

4.2. Les anti-oncogènes

Les anti-oncogènes ou encore les suppresseurs de tumeurs, sont des gènes qui ralentissent la prolifération cellulaire excédentaire. Lorsqu'ils sont actifs, les gènes suppresseurs de tumeurs codent pour certaines protéines pro-apoptotiques, comme la sous famille de protéines dite « BCL-2 à BH3 seulement » [132]. Néanmoins, ces gènes deviennent inactifs lorsqu'ils sont mutés. Cela favorise la perte de contrôle de la croissance désordonnée des cellules, ce qui peut entraîner un cancer. La protéine p53 est l'anti-oncogène le plus fréquemment modifié dans le cancer humain, sachant qu'il est altéré dans plus de la moitié de tous les types de tumeurs [133].

4.3. Les angiogènes

L'angiogenèse joue un rôle fondamental dans la croissance des nouveaux capillaires ou vaisseaux sanguins. Ce processus est crucial dans divers phénomènes physiologiques tels que, le processus cicatriciel, l'embryogenèse et le développement vasculaire. Toutefois, elle joue aussi un rôle important dans l'évolution des tumeurs, des maladies inflammatoires et

cardiovasculaires. Dans un état sain et physiologique, l'angiogenèse est régulée par plusieurs angiogènes tel que l'AGPT-1 qui code pour différentes angioprotéines. Ces derniers imposent à la cellule endothéliale le passage d'un phénotype de quiescence à un phénotype angiogénique, cela lui permettra d'accomplir sa mission et de jouer son rôle dans la croissance et la formation de nouvelles structures capillaires. Enfin, elle sera contrainte de se stabiliser et revenir à son état initial (phénotype de quiescence). L'altération de ce type de gènes favorise donc l'angiogenèse des cellules, dont les cellules cancéreuses [134, 135].

4.4. Les gènes métastatiques

Les mécanismes qui permettent à une cellule tumorale d'acquérir une capacité métastatique sont très compliqués, et encore peu étudiés. En effet, les cellules cancéreuses peuvent acquérir la faculté de migrer sans mourir, permettant ainsi leur diffusion dans l'organisme. Ce potentiel pourrait être attribué à la dérégulation de gènes spécifiques qui contrôlent et gèrent la dissémination métastatique. Les gènes suppresseurs de métastases, également appelés « GSM », sont caractérisés par leur aptitude à arrêter *in vivo* la formation des métastases sans toucher la croissance de la tumeur mère. La majorité des GSM régulent les voies de signalisation impliquant les protéines G et la voie des MAP-kinases [136].

5. Les étapes de la transformation cellulaire tumorale

Le corps humain est composé d'environ une centaine de milliards de cellules génétiquement identiques. Un équilibre constant entre la production de nouvelles cellules et la mort programmée pour d'autres, permet son fonctionnement optimal. Ainsi, des cellules naissent et meurent en permanence. Deux mécanismes contrôlent la vie des cellules : le cycle cellulaire qui permet de générer de nouvelles cellules à partir des cellules souches par division, et la mort cellulaire programmée (l'apoptose), un processus qui déclenche la destruction des cellules dangereuses, âgées ou infectées.

Entre chaque cycle cellulaire, afin de garantir le bon déroulement du processus en cours, il y a des points de vérification et de contrôle. En cas de détection d'une anomalie, la cellule peut soit procéder à une correction des erreurs, soit à une autodestruction (apoptose). En l'absence de réparations, les erreurs se multiplient et c'est cette accumulation au fil des divisions qui entraîne le cancer. Selon certaines estimations, le cumul d'environ dix mutations peut provoquer un processus de cancérisation [137].

5.1. La cancérogenèse

L'émergence d'une tumeur cliniquement décelable et identifiable, marque la fin d'un processus qui peut se prolonger sur de nombreuses années. La durée entre le premier événement initiateur et l'apparition clinique d'un cancer peut être extrêmement longue, pouvant atteindre 60 ans. Cela suggère que cette durée est la période de latence entre l'altération cellulaire initiale et l'émergence de la tumeur maligne [138].

Tout au long de notre existence, notre ADN est soumis à de multiples agressions. Dans la plupart des cas, les lésions sont susceptibles d'être réparées par des gènes spécifiques ou régressent spontanément, ce qui permet de garantir la stabilité de l'information génétique, au fil des générations cellulaires [138]. Toutefois, dans de rares cas de lésions complexes, des pertes ou des gains de matériel génétique peuvent être causés par un processus de réparation non fiable. Il est possible que cette mutation affecte et modifie la structure d'un gène qui module la multiplication cellulaire (oncogène ou gène suppresseur de tumeur). Cela confère à la cellule un avantage sélectif, qui lui donnera la possibilité de produire un premier clone de cellules précancéreuses et anormales. Après plusieurs étapes consécutives, l'accumulation de différentes modifications, chacune d'entre elles aboutissant à la formation d'un clone de plus en plus malin, conduit à l'apparition de la cellule cancéreuse [139].

L'émergence d'un clone tumoral malin exige de l'accumulation, dans une seule cellule, d'événements génétiques ou épigénétiques indépendants et rarissimes. Pour transformer une cellule normale en cellule cancéreuse, on estime qu'il faut environ six à sept événements génétiques non liés entre eux, survenant de façon hasardeuse et aléatoire. Chaque étape nécessite de surmonter l'un des obstacles, qui entrave physiologiquement sans cesse la croissance et la prolifération cellulaire anarchique [140].

Plusieurs agents carcinogènes peuvent entraîner des altérations, dans les cas les plus fréquents, une délétion qui entraîne la modification de l'information génétique. Ce phénomène précurseur est appelé **cancérogenèse** ou **carcinogenèse**. A ce stade là, le cancer n'altère pas encore les fonctions de l'organisme, et n'est cliniquement pas observable.

L'altération n'est pas obligatoirement transmise car elle peut être réparée ou déclencher la voie d'apoptose, ou encore persister sans entraîner d'autres transformations (mutation neutre). Si ce n'est pas le cas, s'ensuit alors l'étape de **l'initiation** du processus

tumoral. Les cellules initiées ne sont pas encore cancéreuses, mais peuvent se différencier, continuer à se proliférer même s'elles ne sont pas entièrement autonomes. Il est toutefois impossible de faire une distinction morphologique avec les autres cellules non-initiées. Cette étape est caractérisée par son irréversibilité [141].

La prolifération des cellules initiées via d'autres agents promoteurs de croissance, engendre le début de la seconde étape de la cancérogenèse qui est l'étape de la promotion. On observe alors la transformation du phénotype normal en un phénotype malin. Ceci offre la possibilité de distinguer les états appelés « pré-néoplasiques », qui sont des formes intermédiaires entre la forme maligne et normale. Au cours de cette prolifération cellulaire accrue, surviennent des mutations additionnelles et la cellule cancéreuse acquies ses nouvelles propriétés [141].

A ce stade, le cancer est sans symptômes: c'est une multitude de cellules formant une masse tissulaire qui survit dans le corps. L'environnement des cellules cancéreuses (*stroma*), est qualifié de non permissif : il n'alimente pas les cellules cancéreuses en nutriments. Le cancer n'évolue pas, ou alors évolue sans vivacité [142].

5.2. La tumorigenèse

Il s'agit de la phase de la progression et de l'évolution de la tumeur, d'abord localement, puis en envahissant les tissus avoisinants et distants. Elle correspond à l'acquisition de nouvelles propriétés distinctives, de plus en plus malignes, particulièrement les techniques de l'invasion tumorale, de la dissémination métastatique et de la résistance aux antimétabolites.

Le *stroma* se modifie et devient coopératif lorsqu'il est le siège d'une néoangiogenèse, un processus essentiel pour la croissance des cellules cancéreuses. En effet, lors du processus de carcinogenèse, la tumeur produit des protéines, particulièrement FGF (*Fibroblast Growth factor*) et VEGF (*Vascular Endothelial Growth Factor*) à un état très précoce, dès qu'elle atteint une dimension d'environ 1-2 mm, elle va stimuler une néo-vascularisation pour permettre de lui véhiculer de l'oxygène, favorisant ainsi sa survie et son développement. L'activation de ce processus angiogénique est appelé « *switch angiogénique* » [142, 143].

6. Les causes du cancer

Les cancers sont des pathologies multifactorielles et l'ensemble des facteurs pouvant conduire à leur apparition sont mal connus. Néanmoins, l'étude des mécanismes biologiques qui interviennent au cours de leur développement (ou cancérogenèse), a permis suspecter certains facteurs qui accroissent le risque de développer un cancer. Selon les principes de base de la cancérogenèse, le risque est évalué par la dose de la substance ou l'agent cancérogène, l'intensité de l'exposition et la durée d'administration.

6.1. Le tabac

Les décès liés au cancer dans le monde sont principalement causés par le tabagisme. Les fumeurs inhalent de la fumée du courant principal, qui est un aérosol contenant différents produits chimiques: des hydrocarbures aromatiques polycycliques, des aldéhydes et alcools volatils, des nitrosamines, de la nicotine et nor nicotine. La fumée de tabac contient également d'autres substances chimiques telles que, les amines aromatiques, le benzène et les métaux lourds, qui sont indépendamment identifiés comme cancérogènes pour l'homme [144].

6.2. La consommation d'alcool

Il a été clairement établi que les cancers gastriques, buccaux, œsophagiens, colorectaux et autres, sont étroitement liés à la consommation d'alcool. Selon les estimations, la consommation d'alcool est responsable de 4% de tous les cancers [145]. Cependant, les mécanismes par lesquels les boissons alcoolisées entraînent cette maladie restent inconnus. L'hypothèse la plus renforcée scientifiquement suggère un rôle cancérigène pour l'aldéhyde acétique, le métabolite principal de l'éthanol [146].

6.3. Les expositions professionnelles

De nombreux agents, rencontrés principalement dans un contexte professionnel, sont considérés comme cancérogènes pour les êtres humains : les métaux lourds, l'amiante, la silice cristalline, les brais et goudrons de houille, les huiles minérales non raffinées, les suies, la peinture, et certains produits pharmaceutiques [147].

Le personnel de la santé peut être exposé aux virus, les employés de l'industrie agroalimentaire peuvent être exposés aux aflatoxines provenant des produits alimentaires contaminés. Certains métiers ou modes de vie de plein air, donnent lieu à de intenses expositions aux rayonnements UV ou aux rejets d'échappement des moteurs Diesel [148].

6.4. La pollution environnementale

La pollution environnementale inclue un sous-ensemble de facteurs qui interagissent avec l'être vivant, à savoir les polluants de l'air, de l'eau et du sol. Ces facteurs sont impliqués dans le développement de plusieurs types de cancers chez l'homme. Un effet cancérigène possible est attribué pour : le dioxyde de soufre, les oxydes d'azote (NOx), les composés organiques (chloroforme, benzène, toluène, xylènes, acétylène, etc), les fines particules (carbone, métaux, etc) [149]. A l'intérieur des maisons on peut citer les vapeurs d'huile de cuisson dont le risque cancérigène est particulièrement élevé [150].

L'eau et le sol sont susceptibles de contenir de nombreux agents cancérigènes, provenant de différentes industries (pesticides, engrais, pétrole, etc) . Des composés halogénés tels que, les dibenzo-*p*-dioxines, les dibenzofuranes, les biphenyles polychlorés (PCB) et biphenyles polybromés (PBB), ou des métaux lourds comme l'arsenic [149].

6.5. Les contaminants alimentaires

Des substances indésirables (les amines hétérocycliques, les composés N-nitrosés et les hydrocarbures aromatiques polycycliques) peuvent être produites, au cours de la fabrication et transformation de certains aliments. Elles sont le résultat de réactions entre les composés qui font naturellement partie des ces aliments. Il ya aussi des possibilités qu'elles soient formées suite de l'ajout volontaire d'un additif alimentaire, ou lors d'un traitement thermique [151].

La nourriture peut être contaminée par des métabolites fongiques ou des bactéries , classés comme cancérigènes pour l'homme [147, 148]. Certains alcaloïdes (la riddelliine, la lasiocarpine et la monocrotaline) , présents dans quelques plantes médicinales sont aussi associés à l'apparition de tumeurs chez les animaux [152].

6.6. Les médicaments

Parmi les médicaments dont l'effet cancérigène est reconnu chez l'être humain, on a rapporté des médicaments et mélanges de médicaments appartenant à diverses classes : des hormones et antagonistes d'hormones, des antinéoplasiques, des immunosuppresseurs, et autres [153].

6.7. Les rayonnements

Des risques très importants de développement de cancers ont été reportés pour l'exposition aux rayons X et γ , rayons ultraviolets, et les particules (α et β) émises par les radionucléides [154].

6.8. Les infections chroniques

Les agents infectieux peuvent provoquer un cancer, les virus en sont les principaux agents. Les virus associés aux différents cancers sont : le virus de l'immunodéficience humaine (VIH), les virus de l'hépatite B (VHB), et C (VHC), le virus du papillome humain (VPH), le virus d'Epstein-Barr (VEB), l'herpès virus humain 8 (HHV-8), et le virus T-lymphotrope humain (VTLH-1) [155].

Les autres agents pathogènes qui sont liés à certains cancers sont quatre parasites et une bactérie. Les infestations par *Schistosoma haematobium* et *Schistosoma japonicum* sont identifiées comme causes dans plusieurs types de cancers [156]. En outre, deux douves du foie, *Opisthorchis viverrini* et *Clonorchis sinensis*, ont été associées au cholangiocarcinome [157].

L'infection par *Helicobacter pylori* est l'une des infections bactériennes les plus fréquentes à l'échelle mondiale. Elle est mise en cause dans plusieurs cas de cancers gastriques [158].

6.9. Alimentation et nutrition

De nos jours, on reconnaît que l'alimentation joue un rôle crucial dans l'incidence du cancer. En fait, il existe une corrélation entre la consommation de fruits et légumes et la diminution du risque de divers cancers. Cependant, les nourritures salées et conservées en général, sont associées à un accroissement du risque de cancer gastrique et rhinopharyngé. La consommation de 100 grammes de viande rouge par jour et/ou de la viande transformée ainsi que la consommation de sucres simples peuvent augmenter le risque de cancer. Certains additifs alimentaires ont été employés dans le passé avant l'on ne découvre leur

cancérogénicité. L'implication des vitamines dans la chimioprévention du cancer reste controversée [159].

6.10. L'immunodépression

L'immunodéficience persistante augmente le risque de développer certains types de cancer, notamment lorsqu'elle est accompagnée d'une longue exposition à des antigènes étrangers [160].

6.11. Les prédispositions génétiques

Environ 2 à 5% de tous les cancers sont dus à des altérations génétiques héréditaires, la modification du génome peut se produire dans une cellule germinale (ovule ou spermatozoïdes) avant la fécondation et peut, à son tour, être transmise aux futures générations. En règle générale, les cancers héréditaires se manifestent à un âge plus précoce que les tumeurs sporadiques [161].

6.12. Hormones et facteurs génésiques

Le développement de nombreux types de cancers a été associé au métabolisme des hormones stéroïdes sexuelles féminines, les facteurs génésiques tels qu'un manque d'activité physique, l'obésité et la consommation excessive d'aliments riches en hydrates de carbone raffinés et pauvres en fibres, la ménopause et l'hormonothérapie substitutive [162].

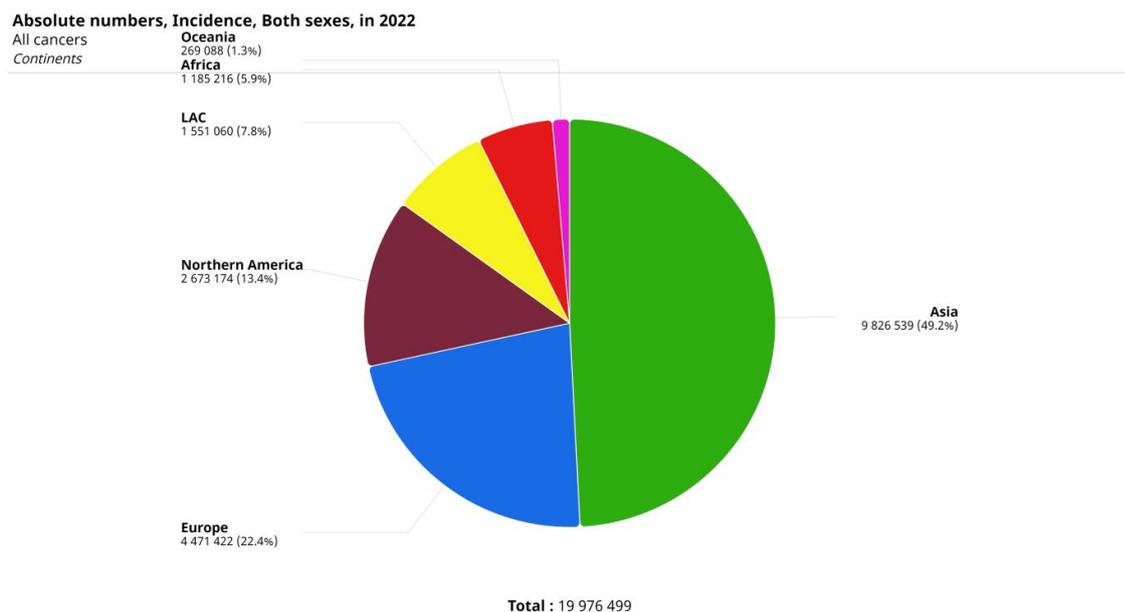
Plusieurs recherches épidémiologiques, menées sur de nombreuses populations, ont révélé que les individus ayant des concentrations d'IGF1 (*insulin-like growth factor*) supérieures aux valeurs physiologiques, présentaient un risque considérablement plus élevé d'avoir un cancer du sein, de la prostate, du poumon ou du colon, que ceux ayant des concentrations d'IGF1 inférieures à la normale.

Ces risques sont encore aggravés par l'accroissement de la biodisponibilité d'IGF1, causée par des concentrations plasmatiques basses de ses protéines de liaison, l'IGFBPs (*insulin-like growth factor binding proteins*) [163].

7. Le cancer au Monde

En 2022, on a recensé environ 20 millions de nouveaux cas de cancer. Le cancer du poumon compte parmi les cancers les plus fréquents. Ce type de cancer constitue 12,4% des nouveaux cas diagnostiqués à l'échelle mondiale.

Le taux de prévalence du cancer du sein est de 11,6%, suivi des autres types de cancers tels que le cancer colorectal (9,6%), le cancer de la prostate (7,3%) et le cancer de l'estomac (4,9%). Pour récapituler, les dix types de cancer les plus fréquents constituent plus de 60% des cas de cancer, récemment signalés et plus de 70% des décès imputables au cancer [164]. La cartographie des nouveaux cas est représentée sur la figure 31.



Cancer TODAY | IARC - <https://gco.iarc.who.int/today>
Data version : Globocan 2022 (version 1.1)
© All Rights Reserved 2024



Figure 31. Distribution continentale des nouveaux cas de cancers estimés dans le monde en 2022 (incidence sur les deux sexes, tous âges). LAC = Amérique latine et Caraïbes [165] .

Le cancer est l'une des principales causes de décès dans le monde. Il est à l'origine d'environ 9,7 millions de décès en 2022, soit presque un sixième des décès. Dans les pays à revenu intermédiaire ou faible, près de 30 % des cas de cancer sont dus à des infections telles que le papillomavirus humain (PVH) et l'hépatite [164].

7.1. Le cancer en Algérie

Selon des estimations faites en 2022, il y a eu 64713 nouveaux cas de cancer en Algérie (29387 chez les hommes, 35326 chez les femmes) et 35778 décès par cancer (18809 chez les hommes, 16969 chez les femmes).

Chez les hommes, le cancer du poumon et le cancer du colorectum restent de loin les plus fréquents, avec des taux de 14,7% et 13,9% respectivement. Chez la femme, le cancer du sein se situe en tête (41,3%), devant le cancer colorectal (10,4%) [165].

Sur le tableau 7, sont donnés quelques chiffres concernant le cancer en Algérie durant l'année 2022.

Tableau 7. Quelques données sur le cancer en Algérie (statistiques 2022 [165]).

	Hommes	Femmes	Les deux sexes
Population	22 912 687	22 437 454	45 350 141
Nombre de nouveaux cas	29 387	35 326	64 713
Taux d'incidence (standardisé sur l'âge)	130,6	152,2	141,2
Risque de développer un cancer avant l'âge de 75 ans (%)	14,1	15,1	14,6
Nombre de décès par cancer	18809	16 969	35778
Taux de mortalité (standardisé sur l'âge)	82,7	73,1	77,7
Les cancers les plus fréquents hors cancer de la peau non mélanome (classés par cas)	Poumon Colorectum Prostate Vessie Estomac	Sein Colorectum Thyroïde Col de l'utérus Ovaires	Sein Colorectum Poumon Prostate Vessie

8. Traitement du cancer

8.1. La chirurgie

La résection chirurgicale reste l'une des thérapies les plus anciennes pour le traitement du cancer. La taille, le type et la localisation de la tumeur peuvent déterminer

l'opérabilité et le pronostic. Elle doit garantir l'ablation complète de la tumeur, en assurant des marges de sécurité adéquates. Dans le domaine de la chirurgie, les marges d'exérèse des cancers sont déterminées macroscopiquement par l'examen extemporané par un anatomopathologiste [166].

8.2. La Radiothérapie

La radiothérapie fait appel à l'énergie apportée par des rayonnements ionisants. Ces rayonnements peuvent être de différents types : des rayons X, des rayons γ et des rayonnements particulaires. Cette technique consiste à délivrer localement des rayons de haute énergie, qui ciblent les cellules cancéreuses, et causent d'importants dommages au niveau de leur ADN, tout en essayant de préserver les tissus sains. Étant donné que, les cellules cancéreuses ne sont pas en mesure de réparer ces lésions de la même manière que les cellules saines, elles ne pourront plus se multiplier et/ou meurent [167].

8.3. Les chimiothérapies

8.3.1. La chimiothérapie conventionnelle

La chimiothérapie classique ou conventionnelle est basée sur de nombreux agents chimiques comme les agents alkylants, les inhibiteurs de topo-isomérases, les antimétabolites, et les agents du fuseau [168].

8.3.2. La chimiothérapie non conventionnelle

L'hormonothérapie (chimiothérapie non conventionnelle) vise à bloquer la production ou l'effet de certaines hormones naturellement produites par le corps, qui sont connues pour stimuler la prolifération du cancer. Elle fait appel aux antiaromatases, aux estrogènes et aux antiestrogènes, ainsi qu'aux antiandrogènes et aux progestatifs [168].

8.4. Molécules d'origine naturelle

La flore mondiale est représentée par environ 390 800 espèces, avec une prédominance des angiospermes qui constituent la plus grande part de la végétation terrestre, avec quelques 352 000 espèces. On estime que plus de 2 000 000 d'espèces marines ne sont pas encore

explorées. Jusqu'à maintenant, moins de 10 % des plantes supérieures et moins de 0,5 % des organismes marins ont été investis en termes d'exploration de nouvelles substances, potentiellement actives et thérapeutiques [169].

Depuis toujours, la recherche pharmaceutique, notamment en oncologie, a puisé dans les plantes pour découvrir de nouvelles thérapies. Au cours de ces dernières années, plus de 60% des médicaments anticancéreux, disponibles sur le marché, proviennent de sources naturelles [170]. Plusieurs végétaux sont à l'origine de l'ensemble des molécules naturelles ou semi-naturelles à effets anticancéreux, ayant obtenu des autorisations de commercialisation. On peut citer comme exemples [171] :

-Le podophylle (*Podophyllum peltatum*) qui fournit par hémisynthèse le ténoposide, l'étoposide phosphate et l'étoposide ;

-La pervenche de Madagascar (*Catharanthus roseus*) fournit des alcaloïdes (la vinblastine, la vincristine la navelbine) et d'autres dérivés hémisynthétiques (la vindésine , la vinorelbine et la vinflunine).

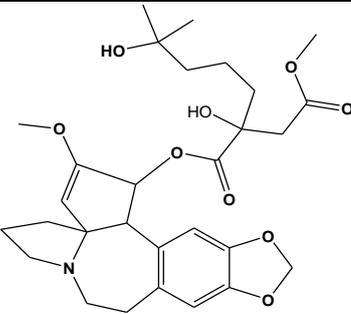
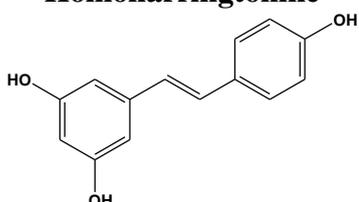
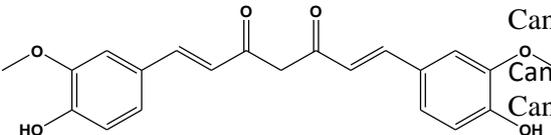
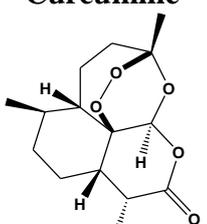
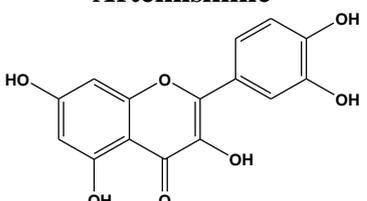
-L'if (*Taxus baccata*) nous offre par hémisynthèse le docétaxel et le paclitaxel ;

-*Ochrosia elliptica* et *Ochrosia borbonica* sont à l'origine de la méthoxy-ellipticine.

Les investigations d'équipes académiques et de l'industrie pharmaceutique sur les produits naturels, qui peuvent être utilisés pour vaincre le cancer ne cessent de se multiplier. Par conséquent, diverses molécules sont en phase d'essais cliniques, quelques exemples sont consignés sur le tableau 8.

Tableau 8. Quelques molécules en phase d'essais cliniques sur le cancer.

NCT: number clinical trials (l'US NLM, Clinical Trials.gov).

Molécule	Type de cancer testé	Réf
	Hémopathies malignes, tumeurs solides : NCT01844869 Leucémie NCT00004933 Myéloïde aiguë NCT01873495 Tumeurs hématologiques NCT00675350 Leucémie NCT02159872 Myéloïde chronique NCT02078960	[172]
Homoharringtonine 	Cancer du colon NCT00256334 Cancer du foie NCT02261844 Tumeur neuroendocrine NCT01476592 Cancer colorectal NCT00433576 Lymphangioliéiomyomatose NCT03253913	[173]
Resveratrol 	Cancer du sein NCT03980509 Cancer du col de l'utérus NCT04294836 Cancer du colon NCT02724202	[173]
Curcumine 	Cancer du sein NCT00764036 Cancer du col de l'utérus NCT03093129 Cancer colorectal NCT04098744	[173]
Artémisinine 	Cancer de la prostate NCT01538316 Carcinome squameux NCT03476330	[173]
Quercétine		

C hapitre 4.

Les leishmanioses.

1. Généralités sue les leishmanioses

Les leishmanioses sont des pathologies parasitaires infectieuses qui peuvent être à l'origine de plusieurs manifestations cliniques, elles sont causées par un protozoaire sanguino- tissulaire du genre *Leishmania*. Ce parasite intracellulaire infeste l'homme et plusieurs autres espèces mammifères. Le transfert du parasite se fait via la piqure d'un insecte vecteur hématophage qui est le phlébotome femelle. Les formes promastigotes qui vivent dans les pièces buccales de l'insecte vecteur sont injectées chez l'hôte. A l'intérieur des cellules, elles se transforment en formes amastigotes qui vivent dans les phagolysosomes [174, 175]. La leishmaniose peut se manifester sous 3 formes différentes chez l'homme: la forme viscérale (LV), la forme cutanée (LC) de type localisée (LCL) ou diffuse (LCD), et la forme muco-cutanée (LCM).

2. Le parasite *Leishmania*

2.1. Biologie du parasite

Le parasite *Leishmania* est un protozoaire flagellé faisant partie de l'ordre des *Kinetoplastidae* et de la famille des *trypanosomatidae*. Il a été identifié pour la première fois par William Leishman et son collègue Charles Donovan en 1903 [176]. L'ordre des *Kinetoplastidae* est représenté par un ensemble d'eucaryotes unicellulaires munis d'un flagelle, caractérisés par la présence d'un organite appelé « kinétoplaste ». Ce dernier fournit l'énergie dont ont besoin la cellule et le flagelle [177]. On lui attribue un rôle dans la motilité de ces microorganismes. La famille des *Trypanosomatidae* inclue de nombreuses espèces hémoflagellées dont celles du genre *Trypanosoma* et *Leishmania*, qui sont respectivement à l'origine des trypanosomiasés (américaine et africaine) et des leishmaniosés [178]. Le cycle de vie de *Leishmania* nécessite un hôte mammifère réservoir, ainsi qu'un insecte vecteur.

2.2. Morphologie du parasite et cycle évolutif

Toutes les espèces de *Leishmania* sont caractérisées par une morphologie identique, elles circulent selon un cycle évolutif bien précis qui fait apparaître deux formes de parasite, à la morphologie et au métabolisme différents. La forme amastigote résidant à l'intérieur du système réticulo-endothéliale de l'hôte, et la forme promastigote qui se reproduit dans l'appareil digestif de l'insecte [179].

2.2.1. La forme extracellulaire promastigote

La forme promastigote est également appelée *leptomonas*, elle est fusiforme (10-20 μm) et munie d'un flagelle. Les promastigotes sont d'une grande mobilité, et se retrouvent au niveau de l'insecte vecteur [180]. Lorsqu'un phlébotome ingère des parasites amastigotes lors d'un repas sanguin, la forme amastigote se métamorphose en forme promastigote. Le stade promastigote possède plusieurs formes morphologiques, d'abord la forme procyclique et non infectieuse. Après différenciation dans le tractus de l'insecte vecteur, elle devient métacyclique et infectieuse [176].

2.2.2. La forme intracellulaire amastigote

Cette forme intracellulaire ronde de 2 à 5 μm , dépourvue de flagelle persiste dans l'environnement du phagolysosome [180]. Il semble que certains éléments tels que la température et le pH favorisent la transformation *in vitro* de promastigotes en amastigotes [181]. La prolifération des amastigotes de manière active dans le phagolysosome provoque l'éclatement des macrophages, menant ainsi vers l'infection des autres cellules. Il est suggéré que l'éclatement soit mécanisme principal en raison du grand nombre d'amastigotes proliférant au sein du phagolysosome. Cependant elle reste controversée, et des recherches ont démontré que le parasite avait la capacité de manipuler le processus d'exocytose du macrophage, pour stimuler sa libération sans déclencher la réponse inflammatoire qui aboutit à un éclatement [182].

Ingérés avec le repas sanguin, les amastigotes se métamorphosent dans le tractus digestif de l'insecte en promastigotes au bout de quelques jours, puis se libèrent de la membrane péritrophique et migrent vers les glandes salivaires. En effet la multiplication au niveau de la lumière de l'appareil digestif du phlébotome comporte plusieurs étapes. Une

division mitotique passant par diverses phases, des étapes de fixation sur la couche épithéliale intestinale, et une étape de déplacement vers la partie antérieure du tractus digestif, où ils prennent la forme infectieuse métacyclique. Lors d'une prochaine piqûre, les formes métacycliques présentes dans les pièces buccales de l'insecte, seront injectées dans le derme d'un mammifère [183].

Au sein des cellules macrophages, les amastigotes sont protégés par une membrane parasitophore, ce qui leur permet de se multiplier à l'abri de la présentation antigénique et la digestion cellulaire. La prolifération intracellulaire du parasite provoque l'éclatement de la cellule hôte. Ainsi, de nouvelles cellules phagocytaires seront envahies par les amastigotes, qui peuvent éventuellement toucher d'autres tissus.

2.3. Le vecteur

Le phlébotome, également connu sous le nom de mouche des sables, est un insecte de petite taille (généralement de 1,5 à 2 mm de long) appartenant à l'ordre des *Diptères Nematocères*, et à la famille *Psychodidae* [184]. Seules les femelles sont hématophages et assurent la transmission des leishmanies. Il existe entre 800-1000 espèces de phlébotomes, présentes pratiquement dans toutes les zones biogéographiques du globe. Environ 167 espèces sont suspectées d'être vectrices de la leishmaniose. Dans l'ancien monde, les vecteurs font partie du sous-genre *Phlebotomus* (49 espèces), dont 31 espèces qui sont reconnues capables de transmettre le parasite. Dans le nouveau monde, on estime qu'environ 118 espèces du sous-genre *Lutzomyia* sont à l'origine de la transmission du parasite *Leishmania*, cependant 47 espèces seulement sont des vecteurs prouvés. Il est également possible que ces insectes transmettent à l'homme les arbovirus causant les fièvres à phlébotomes, les *toxanavirus* responsables de la *verruca péruvienne*, et l'agent de la fièvre d'Oroya (*Bartonella bacilliformis*) [184, 185].

2.4. Le réservoir

Au moins 70 espèces animales appartenant à la classe des mammifères (domestiques, sauvages et commensales), y compris l'homme, peuvent constituer des réservoirs du parasite *Leishmania* [186].

La plupart des infections à *Leishmania* sont qualifiées de zoonoses, c'est-à-dire des infections qui peuvent se transmettre des animaux aux êtres humains, et vice versa. C'est par

exemple, le cas pour *L. infantum*, *L. major*, *L. aethiopica* et d'autres souches. La liste des hôtes réservoirs habituels inclue plusieurs mammifères : rongeurs, marsupiaux édentés, carnivores et primates [183].

Dans certaines infestations telles que, la LC à *L. tropica* et la LV à *L. donovani*, l'être humain constitue le seul et unique réservoir, les leishmanioses sont alors qualifiées d'anthroponoses car elles ne transfèrent qu'entre hommes [184].

L'homme peut aussi être contaminé lors d'échanges de seringues (toxicomanes) ou, plus rarement, de la mère à son enfant au cours de la gestation, via le placenta par transmission du parasite, ou par transfusion sanguine [187].

2.5. Classification et Répartition géographique de *Leishmania*

Au départ, la classification de *Leishmania* a été fondée sur des critères écobio-écologiques tels que, la répartition géographique, le cycle épidémiologique (zoonose ou anthroponose), les symptômes cliniques, le tropisme, la nature des hôtes, le cycle intravectoriel et les propriétés antigéniques. L'apparition des techniques moléculaires (étude des isoenzymes), a permis par la suite, de diviser les leishmanies en complexes d'espèces. Cette classification est basée sur des facteurs intrinsèques tels que les examens immunologiques, biochimiques et/ ou génomiques (ADN).

Récemment le genre *Leishmania* a été subdivisé en quatre sous-genres : *L. Leishmania* (18 espèces), *L. Sauroleishmania* (21 espèces), *L. Viannia* (9 espèces) et *L. Mundinia* (5 espèces), plus de détails sont illustrés sur la figure 32 [188].

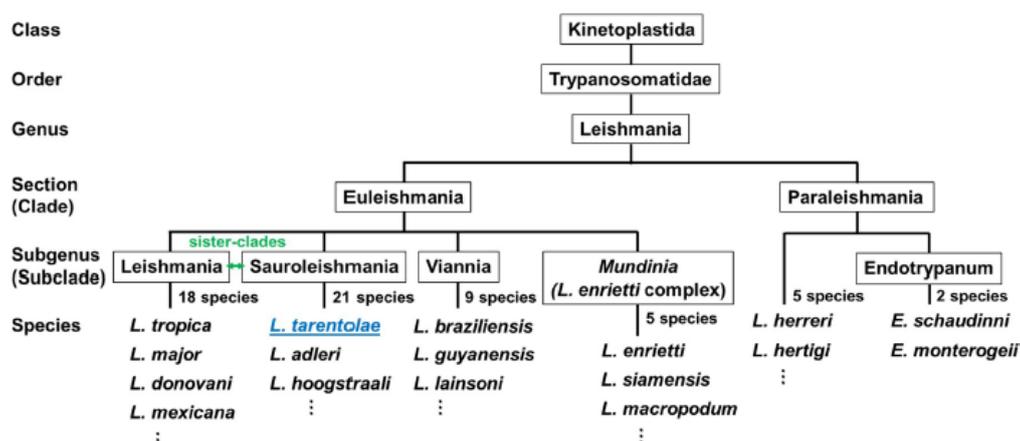


Figure 32. Taxonomie des espèces du genre *Leishmania* [188]

Actuellement, 31 espèces sont connues comme parasites de mammifères, environ vingt-et-un sont reconnues dangereuses pour l'homme. Parmi elles, les espèces du complexe *L. donovani*, et les espèces du complexe *L. mexicana* [188].

3. La leishmaniose

3.1. Les Manifestations cliniques de la leishmaniose

Les espèces *Leishmania* entraînent chez le patient infecté des manifestations cliniques variées, elles sont principalement classées en trois formes : la leishmaniose viscérale (LV), les leishmanioses cutanées localisées (LC) ou diffuses (LCD) et la leishmaniose cutanéomuqueuse (LCM). Il convient néanmoins de souligner que la plus part des infections demeureront sans symptômes tout en stimulant une réponse immunitaire, probablement protectrice en vers cette maladie [189].

Les expressions cliniques liées à l'infection provoquée par *Leishmania* sont diverses. Plusieurs paramètres tels que la virulence, le phlébotome, la réponse immunitaire du sujet, son âge, son état nutritionnel, la localisation de la piqure, la quantité inoculée, ainsi que le patrimoine génétique du patient, agissent sur la progression et le développement de la maladie. Toute fois, l'espèce infectante joue un rôle majeur quant à la durée de l'évolution clinique et au tropisme de l'infection [190].

3.1.1. La leishmaniose asymptomatique

Chez les individus immuno-compétents, la leishmaniose peut être sans symptômes, suite à l'infection avec des espèces viscérotropes telles que *L. donovani* et *L. infantum* (*L. chagasi*). Dans un tel cas, il arrive que la guérison soit spontanée. Après avoir été traités efficacement, les survivants seront capables de faire face à d'autres infestations, à moins que l'immunité cellulaire ne soit altérée (individus infectés par l'HIV). Il faut noter aussi qu'il est toujours possible qu'une récurrence survienne après plusieurs années de rémission [191].

3.1.2. La leishmaniose cutanée localisée

La forme la plus fréquente de la leishmaniose est la leishmaniose cutanée (LC), elle touche exclusivement à la peau, sans atteindre les organes profonds ni les muqueuses [183]. L'infection est causée par plusieurs leishmanies dont *L. tropica*, *L. major*, *L. aethiopica*, *L. infantum*, *L. mexicana*, *L. amazonensis*, *L. braziliensis* et *L. donovani*. Elle se distingue par la

présence d'une ou plusieurs lésions qui se manifestent fréquemment à l'endroit où l'insecte a piqué, après une durée d'incubation allant de quelques semaines qu'à quelques mois [192].

Habituellement, la lésion commence par un petit bouton prurigineux rougeâtre qui peut se transformer en une masse érythémateuse, indurée ou ulcérée. Celle-ci parvient à s'infiltrer en profondeur et se recouvre de fines lamelles squameuses évoluant lentement, jusqu'à la résorption spontanée, laissant à sa place une cicatrice indélébile [193].

Selon l'espèce infectante, la leishmaniose cutanée peut donc évoluer vers une forme cutanée diffuse ou cutanéomuqueuse. La forme dermatrope cutanée diffuse est rarement observée, elle résulte de la combinaison du parasitisme par certaines espèces avec l'état immunitaire de l'individu infesté [183, 193].

La leishmaniose récidivante (*Leishmaniasis recidiva cutis*), également appelée leishmaniose lupoïde ou tuberculoïde, est liée à d'autres signes cliniques très spécifiques. En effet, des lésions papuleuses caractéristiques peuvent apparaître plusieurs mois ou années après le rétablissement, dans ou autour de la cicatrice de la lésion guérie. Dans l'Ancien Monde, l'infection par ce variant clinique est presque exclusivement associée à l'espèce *L. tropica*, tandis que *L. braziliensis*, *L. amazonensis*, *L. panamensis* et *L. guyanensi* y sont responsables au Nouveau Monde [192, 194].

3.1.3. La leishmaniose cutanée diffuse (LCD)

La leishmaniose cutanée diffuse (LCD) présente de plus graves signes cutanés, elle est essentiellement due à *L. amazonensis*, *L. infantum*, *L. aethiopica*, et *L. mexicana* [195]. Cependant, depuis la multiplication des états d'immunodéficience acquise, des cas de LCD, liés à *L. major* ont été rapportés [196]. L'infection est caractérisée par une petite lésion primaire nodulaire non ulcérée, qui se répand progressivement sur plusieurs zones de la peau, jusqu'à ce que la totalité du corps soit touchée. Elle peut aussi se traduire par la formation de plaques et des ulcères sur tout le corps, ce qui lui donne l'aspect d'une lèpre lépromateuse.

Le diagnostic de l'infection est très simple; en revanche, le traitement est extrêmement complexe et cette dernière ne peut être guérie spontanément.

3.1.4. Leishmaniose cutanéomuqueuse

Cette forme dont les agents causatifs sont principalement *L. braziliensis*, *L. guyanensis* et *L. panamensis*, est beaucoup plus répandue en Amérique du Sud et Centrale [190]. Les différentes étapes de l'infection comprennent une lésion cutanée initiale, suivie d'une attaque secondaire au niveau des muqueuses, après une période de quiescence qui peut s'avérer très longue, et qui peut persister durant toute la vie de l'individu [183]. L'atteinte débute à la muqueuse nasale, une épistaxis peut aussi en constituer un signe révélateur. Ensuite, elle provoque une destruction progressive du septum nasal, des lèvres, du palais (paroi supérieure de la cavité buccale), du pharynx, des joues et, rarement, la trachée ou les organes génitaux [193]. Cette forme endémique, nommée également *espundia* peut entraîner de spectaculaires et graves dévastations sur le massif facial [197].

3.1.5. La leishmaniose viscérale (LV)

La leishmaniose viscérale (LV), connue aussi sous les noms de kala-azar (fièvre noire) ou fièvre Dum-Dum [179], est mortelle dans 95-100 % des cas si elle n'est pas traitée [198]. Elle touche en particulier les viscères (la rate et le foie) et la moelle osseuse [199]. L'infection est accompagnée de fièvres intenses, amaigrissement, hypertrophie du foie et de la rate, adénopathies et asthénie [190]. Lorsque cette pathologie est bien avancée, il est possible d'observer une ascite, ainsi que des symptômes pulmonaires (pneumonie) et digestifs occasionnant un syndrome dysentérique. En outre, une thrombopénie fréquemment sévère, peut entraîner des symptômes hémorragiques tels que l'anémie et la leucopénie, et davantage une hyperglobulinémie [200].

La leishmaniose viscérale est causée par deux espèces : *L. donovani*, une espèce anthroponotique, présente dans les foyers indien et est-africain, et *L. infantum* (*syn. L. Chagasi*), une espèce zoonotique commune dans les foyers centre-asiatique, méditerranéen et américain [198].

3.2. Epidémiologie et distribution géographique

Les leishmanioses sont présentes dans les six zones biogéographiques terrestres (Néarctique, Néotropique, Paléarctique, Afrotropique, Indomalaise et Australienne), elles touchent donc l'Ancien-monde et le Nouveau-monde. Les sous-genres *Leishmania* et

Mundinia sont présents dans les deux mondes. Le sous-genre *Sauroleishmania* est retrouvé à l’Ancien-monde, tandis que le sous-genre *Vianna* est exclusif au Nouveau-monde [184, 188].

En 2022, l’OMS a signalé 205 986 nouveaux cas de LC (205 652 étant autochtones). Parmi les cas de LC rapportés, 94 % provenaient de la Région de la Méditerranée orientale (76 %) et la Région des Amériques (18 %). En tant que foyer éco-épidémiologique, la Méditerranée orientale et l’Algérie ont enregistré 79 % (161 444) de tous les nouveaux cas de LC. L’Afghanistan, l’Algérie, le Brésil, la Colombie, l’Irak, le Pérou, la Syrie et l’Iran) ont chacun signalé >5 000 cas de LC, ce qui constitue >85 % des cas notifiés dans le monde.

Les détails concernant l’endémicité et la répartition géographique de LC à l’échelle mondiale sont donnés sur la figure 33.

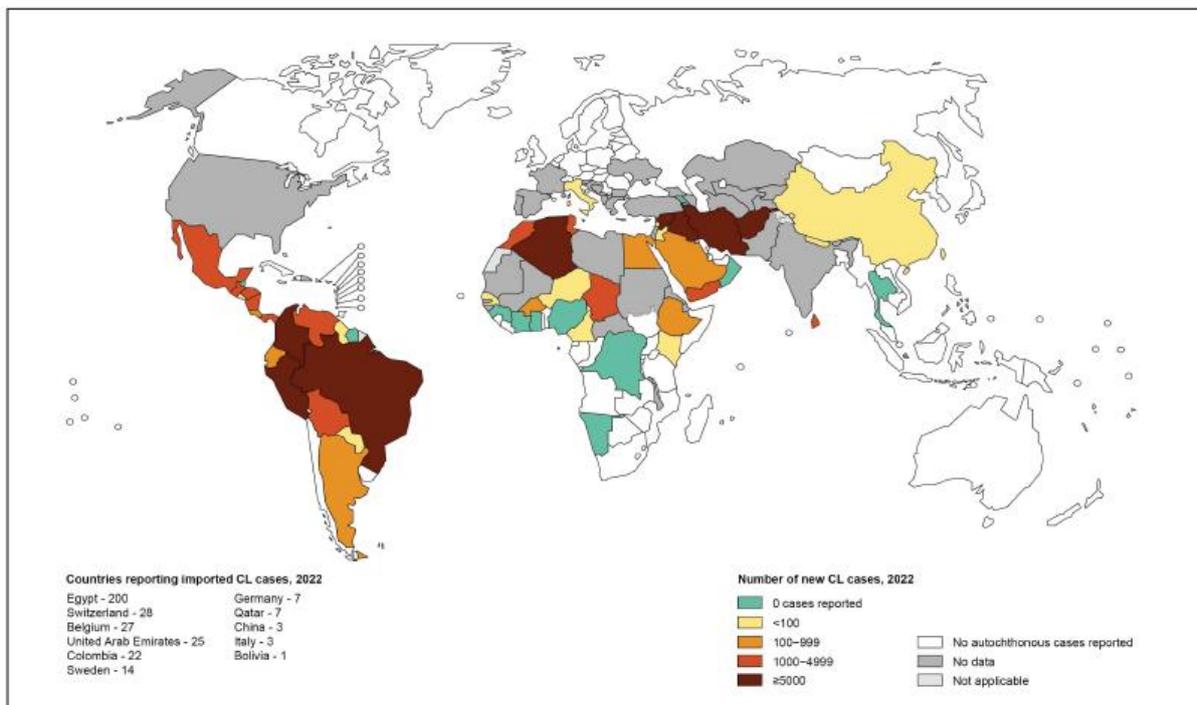


Figure 33. Endémicité de la leishmaniose cutanée (LC) dans le monde, 2022 [201].

En 2022, l’OMS a reçu 12 842 nouvelles notifications de cas de LV (12 773 étant autochtones). Il ya trois points chauds de la LV : l’Afrique de l’Est (Érythrée, Éthiopie, Kenya, Ouganda, Somalie, Soudan et Soudan du Sud) qui constituent 72 % (9 197) de la totalité des cas nouvellement rapportés; le Brésil, avec 1 684 cas (13 %) ; et le sous-continent indien (Bangladesh, Inde et Népal), avec 1 069 cas (8 %). Le Brésil, le Kenya, le Soudan et le Soudan du Sud ont signalé chacun plus de 1 000 cas de LV, regroupant à eux seuls 8 662 cas (68 %) du total des cas notifiés au monde. En ajoutant l’Érythrée, l’Éthiopie, l’Inde, le

Népal, l'Ouganda, la Somalie et le Yémen, ces 11 pays cumule 95 % (12 117 cas) de tous les cas de LV recensés dans le globe [201].

Les détails concernant l'endémicité et la répartition géographique de LV à l'échelle mondiale sont donnés sur la figure 34.

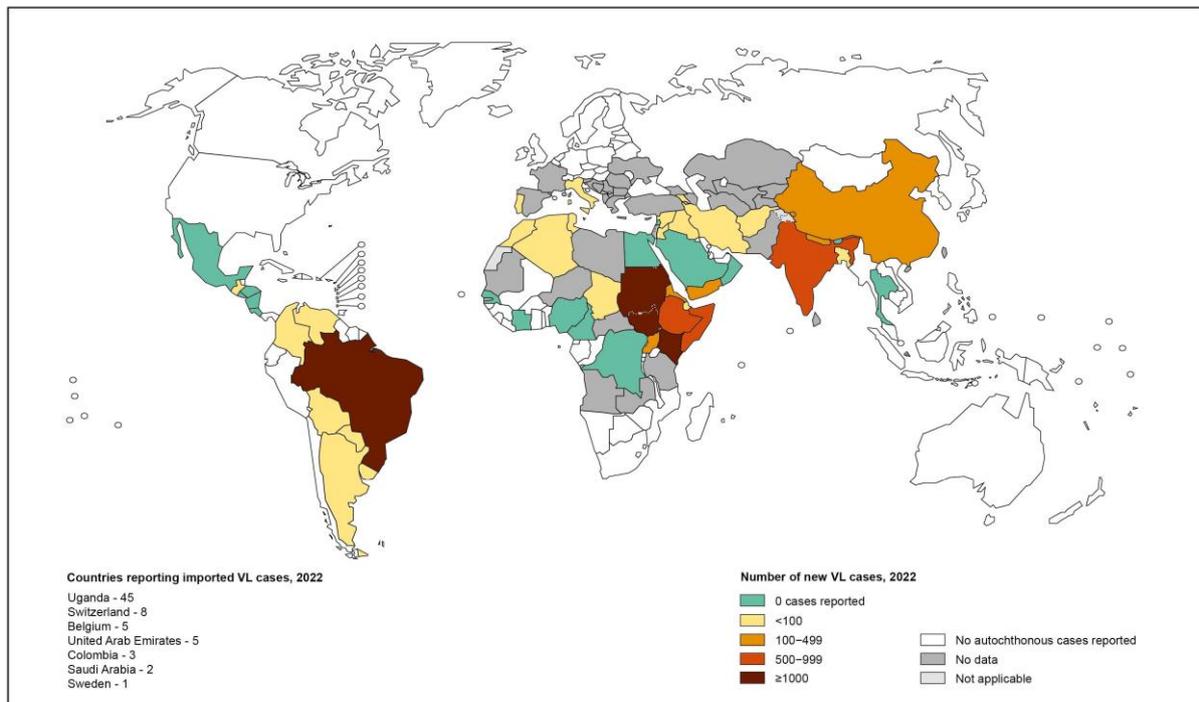


Figure 34. Endémicité de la leishmaniose cutanée (LV) dans le monde, 2022 [201].

3.3. La leishmaniose en Algérie

L'Algérie est l'un des pays les plus affectés par la leishmaniose à l'échelle mondiale, une maladie à déclaration obligatoire qui exige une intervention urgente. Cette pathologie se manifeste sous deux formes cliniques qui sévissent à l'état endémique : la forme cutanée et la forme viscérale. Les cas de leishmaniose viscérale et de leishmaniose cutanée connaissent une augmentation annuelle, avec une extension à travers tout le pays. Cela fait de cette maladie un enjeu de santé publique dans notre pays.

3.3.1. La leishmaniose cutanée

Il existe trois types de leishmanioses cutanées en Algérie : la leishmaniose cutanée zoonotique (LCZ), la leishmaniose cutanée anthroponotique (LCA) et la leishmaniose cutanée du nord (LCN).

3.3.1.1. La leishmaniose cutanée zoonotique (clou de Biskra)

L. major est la souche causative de la LCZ, cette zoonose sévit sur toute la bande nord saharienne qui est caractérisée par un climat aride et semi-aride [202]. Elle est surtout très répandue dans la région des hauts plateaux. On a signalé la présence de deux zymodèmes de *L. major* en Algérie, le MON-25 et le MON-269 [203]. Des rongeurs sauvages (*Psammomys obesus* et *Meriones shawi*) [204], vivant des régions saharienne ou steppiques, constituent les réservoirs de cette souche. Les vecteurs pour la LC à *L. major* sont *Phlebotomus papatasi* et *P. perniciosus* [205]. Les foyers les plus actifs sont Biskra, Bordj Bou Arreridj, Batna, Djelfa, Saida, Sétif, M'sila, et Abadla. Dernièrement la maladie s'est répandue rapidement vers d'autres foyers : Ksar Chellala (Tiaret), Bou-Saada et la partie nord de l'Atlas Tellien [202].

3.3.1.2. La leishmaniose cutanée anthroponotique

L'agent causal de la leishmaniose cutanée localisée anthroponotique (LCA) est *L. tropica*. Deux variants isoenzymatiques, le zymodème MON-301 et MON-306 ont été rapportés en Algérie. Le variant MON-301 a été décrit à Ghardaia, cette forme chronique de LCA évolue de manière endémique, et coexiste avec la LCZ à *L. major* dans le point épidémiologique. Le vecteur prouvé est *P. sergenti*, et le réservoir suspecté est le rongeur *Masoutierra mzabi* [206]. Cependant, le variant MON-306 a été rapporté uniquement à Annaba [207]. La LCA à *L. tropica* a été également signalée en 2008 à Constantine et en 2014 à Tipaza [208, 209].

3.3.1.3. La leishmaniose cutanée du Nord (clou de Mila)

La leishmaniose cutanée du Nord LCN est due à *L. infantum*, cette forme sévit de façon sporadique uniquement sur l'étage bioclimatique humide et sub-humide. Les différents zymodèmes causant cette infection sont MON-24 et MON-80, plus rarement MON-1 [202], l'insecte vecteur est *Phlebotomus perfiliewi* [210]. Le chien est le principal réservoir du variant *L. infantum* MON-24 [211]. La LCN sévit dans tout le Tell algérien, les points les plus chauds sont Tlemcen, Oran, Sétif, Annaba, Tizi-Ouzou, Cherchell, Bordj Menaiel, Alger, Bouira, Bejaia, Boumerdes, Constantine, Jijel, Mila et Ténès [202, 212].

3.3.2. La leishmaniose viscérale

La LV est endémique au Nord d'Algérie, très commune dans les zones à climat méditerranéen humide ou subhumide, avec un taux d'incidence annuel de 100 à 200 cas [213]. Toutefois, de nombreux points actifs ont été recensés dans les régions semi-désertiques et désertiques, réputées pour être des sites chauds pour leishmaniose cutanée zoonotique [212]. Cette forme zoonotique et mortelle de leishmaniose est provoquée par *L. infantum*. Elle est transmise par les insectes vecteurs *P. perniciosus* et *P. longicuspis*, les canidés, en particulier le chien, sont les réservoirs les plus fréquents [213, 214].

Les anciens foyers actifs sont localisés à Tizi Ouzou, Constantine, Jijel, Mila, Boumerdès et Médéa. De nouveaux points épidémiologiques sont apparus à Annaba et de Collo à l'Est ; Blida, Cherchell, Ténès et Chleff au centre, Tlemcen et Oran à l'Ouest [212]. D'autres sites ont également été signalés dans la région Sud, dans le Hoggar (Tamanrasset) et dans le Tassili N'ajjer (Illizi) [215].

3.4. Traitement de la leishmaniose

3.4.1. Les médicaments

Le traitement de première ligne des leishmanioses fait appel aux dérivés pentavalents de l'antimoine : la Glucantime et stibogluconate de sodium. Ce dernier a été utilisé pendant longtemps pour atteindre des taux de guérison supérieurs à 95 %, tout en étant plus abordable que les autres thérapeutiques. Les traitements de seconde intention sont basés sur les sels de pentamidine : amphotéricine B désoxycholate, paromomycine et miltéfosine [216].

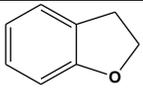
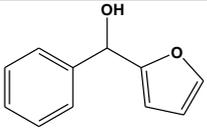
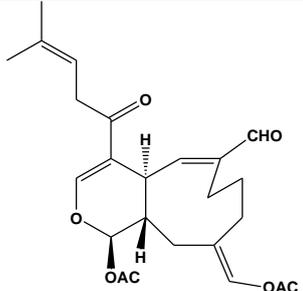
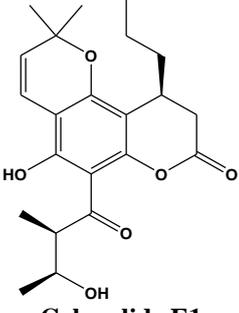
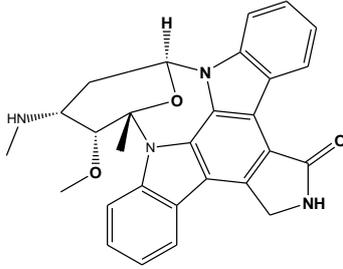
Les effets indésirables des anti-leishmaniens sont nombreux, cela a incité la communauté scientifique à proposer des traitements locaux, comme la cryothérapie, la thermothérapie, l'électrocoagulation, le laser et les infiltrations périlésionnelles associées à la cryothérapie [217].

3.4.2. Les molécules leishmanicides alternatives d'origine naturelle

On désigne par molécules d'origine naturelle, tous les composés qui sont directement extraits de source vivante, ainsi que les analogues de produits naturels, préparés via hémi-synthèse ou modifications chimiques, et aussi les composés synthétiques dont la structure repose sur celle des produits naturels.

Les classes de métabolites d'intérêt thérapeutique proposées pour la lutte contre la leishmaniose sont très variées, quelques exemples sont cités dans le tableau 9.

Tableau 9. Quelques molécules leishmanicides alternatives d'origine naturelle.

Molécule	Activité/ IC ₅₀	Réf
 2,3-Dihydrobenzofuran	<i>L. amazonensis</i> (In vitro) Promastigotes: 1.04 μM Amastigotes: 1.42 μM	[218]
 2-furyl(phenyl)methanol	<i>L. donovani</i> (In vitro) Promastigotes: 0.029 mM Amastigotes: 1 mM	[219]
 Cristaxenicin A	<i>L. amazonensis</i> (In vitro) Promastigotes: 0.088 μM	[220]
 Calanolide E1	<i>L. major</i> (In vitro) Promastigotes: 36.5 μM	[221]
 7-oxostaurosporine	<i>L. amazonensis</i> (In vitro) Promastigotes: 3.6 μM Amastigotes: 0.1 μM <i>L. donovani</i> (In vitro) Prmastigotes: 0.6 μM	[222]

3.5. La Vaccination contre la leishmaniose

Jusqu'à présent, aucun vaccin préventif et efficace n'a été développé contre la leishmaniose. Toutefois, il a été constaté que la guérison des personnes qui ont déjà contracté l'une des formes de cette parasitose, s'accompagne habituellement d'une forte immunité. Cela donne le ferme espoir de développer un vaccin contre la leishmaniose dans le proche avenir.

3.5.1. La leishmanisation

Cette technique consiste en l'injection intradermique de parasites vivants virulents de *L. major*, préférablement sur les parties du corps qui ne sont pas visibles. L'exposition initiale aux leishmanies assure la protection de l'individu contre les conséquences redoutables d'une infestation naturelle par *L. major*.

Grâce à l'invention de milieux de culture *in vitro* au 20ème siècle, il a été possible de produire des promastigotes à grande échelle, ce qui a permis l'adoption de cette technique, particulièrement en Union soviétique et Moyen-Orient. [223].

Malgré son efficacité, la leishmanisation a été rapidement remise en question. En effet, cette technique peut provoquer de graves lésions cutanées persistantes, induire une immunodépression ce qui est fatal dans le cas de la co-infection avec le HIV. De plus, il n'a pas été possible de standardiser l'inoculum [223].

3.5.2. La vaccination

Les vaccins expérimentaux de première génération sont basés sur l'utilisation de parasites bruts de *Leishmania*, combinés ou non à des adjuvants. Plusieurs expériences ont été menées pour élaborer un tel vaccin, notamment en Amérique du Sud et en Iran pour ce qui est de la leishmaniose cutanée, et au Soudan quant à la leishmaniose viscérale. Sur le plan prophylactique, les résultats étaient décevants mais motivants pour des recommandations thérapeutiques [223].

Les vaccins de deuxième génération sont constitués soit de protéine hétérologue individuelle, soit d'un assemblage de plusieurs protéines ou polyprotéines, inoculés avec un adjuvant. Certaines protéines issues de la membrane leishmanienne ou de la salive du phlébotome vecteur de *Leishmania* ont été décrites comme de potentiels candidats-vaccins contre la leishmaniose [224].

La vaccination génétique, également appelée vaccination par ADN, est une technique innovante qui a vu le jour au début des années 90. Cette méthode consiste à introduire directement le gène codant pour l'antigène recherché dans la cellule du malade. Ainsi, cette dernière va être stimulée pour produire l'antigène d'intérêt. Ce nouveau concept de vaccination génétique suscite de grands espoirs en raison du faible coût de production des vaccins et de leur stabilité à température ambiante. Les inconvénients de ce type de vaccins sont des risques d'intégration de l'ADN vaccin dans le génome de l'hôte et une réponse immune anti-ADN [224, 225].

Les divers vaccins qui sont en différentes phases d'essais cliniques ne sont pas totalement efficaces. Cela est dû probablement au polymorphisme clinique de cette pathologie qu'à la diversité antigénique parasitaire. L'utilité d'une approche rationnelle visant à mettre au point le vaccin le plus immunogène et le plus polyvalent est donc manifeste.

II- Partie expérimentale

C h a p i t r e 1.

Matériel et méthodes.

I. Le séchage et ses effets sur les huiles essentielles

I.1. Le matériel végétal

I.1.1. La récolte

La récolte des fruits de la plante *A. leucotrichus* a été réalisée durant le mois de mars 2018 à Ghardaïa, à la sortie de la localité de Berriane (Latitude: 32° 49' 60.00"N, Longitude: 3° 46' 0.00"E Nord) ayant pour altitude environ 530 mètres.

La récolte s'est déroulée la matinée et les fruits ont été conservés dans une glacière ($T < 20\text{ }^{\circ}\text{C}$). Vers la fin de journée le matériel végétal a été acheminé vers Bejaia où il a été conservé dans un réfrigérateur ($T = 4\text{ }^{\circ}\text{C}$). Le deuxième jour nous avons procédé à l'opération de séchage.

I.1.2. La reconnaissance botanique

L'identification du taxon a été confirmée par le Docteur BABALI Brahim, un botaniste et enseignant chercheur à l'Université Abou Bekeur Belkaid –Tlemcen.

I.1.3. Estimation des dimensions du fruit

Les différentes dimensions de plusieurs fruits (figure 35) ont été prises en utilisant un pied à coulisse avec une précision de $\pm 0,01\text{ mm}$. La longueur (mm) est prise du point de fixation du fruit à la plante jusqu'à son extrémité. La largeur (mm) a été prise au niveau du plus large diamètre du fruit. L'épaisseur (mm) a été mesurée au centre du fruit.

Les dimensions ont été estimées à : $(10,15 \pm 0,98) \times (6,38 \pm 0,8) \times (4,15 \pm 0,63)\text{ mm}$.



Figure 35. Fruits d'*Ammodaucus leucotrichus*Coss. & Durieu.

I.1.4. Estimation du volume et la surface du fruit

Le fruit a été assimilé à un ellipsoïde et son volume a été calculé selon l'équation (1) [226].

$$V = \frac{\pi}{6} A. \quad (1)$$

A,B, C sont les plus grands diamètres : longueur, largeur et épaisseur. Les valeurs moyennes, issues des mesures sur plusieurs fruits ont été adaptées pour le calcul.

La surface a été évaluée sur plusieurs fruits en utilisant le logiciel Image J. C'est un logiciel d'analyse et de traitement d'images, développé par le NIH (National Institutes of Health) et implémenté par la communauté des scientifiques.

L'estimation de la surface tient en compte les deux grandes faces de chacune des deux méricarpes, un bandeau de largeur d'environ 0,415 mm qui entoure tout le fruit (épaisseur).

La surface totale du fruit d'*A. leucotrichus* a été estimée à 348,87 mm².

I.2. Procédure de séchage

I.2.1. Détermination de la teneur en humidité

Pour la détermination de la teneur en humidité initiale, 3 g de matière végétale sont séchés à 103±2°C dans une étuve ventilée (type Memmert, Germany). La perte du poids est suivie jusqu'à sa stabilisation.

La teneur en humidité initiale absolue est calculée selon la formule (2)

$$M_{0,db} = \frac{W_i - W_f}{W_f} \quad (2)$$

M_0 : teneur en eau ou humidité à base sèche (g d'eau/g matière sèche, valeur trouvée 1.59) ;

W_i : Masse initiale (humide) de la prise d'essai (g) ;

W_f : Masse finale (sèche) de la prise d'essai (g).

I.2.2. Séchage aux microondes

Les expériences de séchage par microondes des fruits de la plante *A. leucotrichus* ont été réalisées en utilisant un four microonde à usage domestique (model ME-8123ST, Samsung, Malaisie), sous une fréquence de 2450 MHz. Les essais ont été conduits à trois niveaux de puissances (200, 400 et 600 W). Au cours de la procédure de séchage par microondes, chaque prise d'essai (10g) a été placée sur le plateau rotatif occupant le centre du four, puis l'énergie microonde a été appliquée.

Par intervalle de 15 secondes pour l'échantillon séché à 200W et 10 sec pour les deux autres échantillons, la perte en eau a été suivie jusqu'à avoir une valeur constante. Une balance (RADWAG PS 2500/X, Pologne) de précision 0,01 g, a été utilisée pour prendre les pesées. Pour chaque niveau de puissance au moins trois répétitions ont été effectuées. Des essais préliminaires ont été réalisés à différentes puissances ont conduit au choix des puissances.

I.2.3. Cinétique de séchage

L'enregistrement du poids humide de la prise d'essai séchée au cours du temps, permet de déterminer la teneur en eau réduite MR [227] . Cette dernière a été calculée selon l'équation (3).

$$MR = \frac{M_t}{M_e} \quad (3)$$

M_t : la teneur en humidité de la prise d'essai à tout instant t;

M_0 : la teneur en humidité initiale absolue de la prise d'essai;

M_e : la teneur en humidité de la prise d'essai à l'équilibre.

Etant donné que la valeur de M_e est relativement faible (négligeable) par rapport à M_t et M_0 . L'équation (3) est simplifiée pour obtenir l'équation (4).

$$MR = \frac{M_t}{M_0} \quad (4)$$

Les courbes de séchage sont ensuite obtenues en traçant le graphe représentant MR en fonction du temps.

I.2.4. Modélisation des courbes de séchage

La détermination des modèles consiste à établir en appliquant la méthode de régression non linéaire, une corrélation donnant la variation de la teneur en humidité réduite (MR) des échantillons séchés en fonction du temps. 21 modèles mathématiques de séchage en couche mince (tableau 1, chapitre 1, partie 1), ont été testés. L'analyse de la régression a été effectuée en utilisant le programme informatique Statistica version 8.0.725. Ainsi les coefficients et les constantes de chaque modèle utilisé ont été déterminés.

I.2.5. Analyse statistique

L'ajustement entre les données expérimentales et les données prédites a été déterminée à partir des paramètres statistiques tels que le coefficient de corrélation (R^2), le chi-square réduit (χ^2) et la racine de l'erreur quadratique moyenne (RMSE). Le choix du meilleur modèle est basé sur le R^2 le plus élevé (tendant vers 1), χ^2 et RMSE les plus bas e (tendant vers 0).

Les paramètres statistiques (χ^2) et (RMSE) ont été respectivement calculé selon les équations (4) et (5).

$$\chi^2 = \frac{\sum_{i=1}^N (MR_{exp,i} - MR_{p,i})^2}{N - P} \quad (4)$$

$$RMSE = \sqrt{\frac{\sum_{i=1}^N (MR_{exp,i} - MR_{p,i})^2}{N}} \quad (5)$$

Avec:

MR_{exp, i} : Teneur en eau réduite expérimentale pour la *i* ème observation ;

MR_{pre, i} : Teneur en eau réduite prédite pour la *i* ème observation ;

N: Nombre d'observations;

P: Nombre de coefficients dans le modèle.

I.3. Estimation de la diffusivité massique

Les mécanismes physiques qui interviennent lors de la migration d'humidité dans une matrice sont divers ; ils dépendent de sa composition, de sa forme et de sa structure, mais également des procédés mis en œuvre pour réaliser les transferts.

Plusieurs approches ont été utilisées pour décrire les mécanismes de séchage et divers modèles de transport d'eau (liquide ou vapeur) sont proposés dans la littérature. Cependant, pour des fins de simplification, ces transferts sont généralement modélisés par les lois de Fick, qui supposent que le transfert de matière pendant le séchage, est essentiellement régi par le phénomène de diffusion interne (modèle purement diffusif). Ainsi, en utilisant la seconde loi de Fick, la diffusion de l'humidité dans les couches minces d'une matrice biologique peut être obtenue en exploitant les données empiriques de séchage (équation (6)).

$$\frac{\partial X}{\partial t} = D_{eff} \quad (6)$$

Avec:

X: teneur en eau (kg eau /kg matière sèche) ; t=Temps (s) ; D_{eff} : Coefficient de diffusion effectif de l'humidité dans la matrice (m²/s) ; L : Longueur (m).

En supposant que la répartition de l'humidité initiale est uniforme, le processus de séchage est isotherme et les résistances externes sont négligeables, la solution de l'équation (6) est donnée par l'équation (7). Cette dernière a été développée par Crank 1975 et peut être appliquée au séchage en couche mince de diverses matrices biologiques.

$$MR = \frac{8}{\pi^2} \sum_{n=0}^{\infty} \frac{1}{(2n+1)^2} \exp\left(-\frac{(2n+1)^2 \pi^2}{4L^2} D_{eff} \cdot t\right) \quad (7)$$

Pour les longues périodes de séchage (MR < 0.6) et pour des épaisseurs L très petites, les

termes dans la sommation de la série ci-dessus correspondant à $n > 1$ sont négligeables.

Donc :

L'équation (7) peut être simplifiée en conservant seulement le premier terme de la série (équation (8)).

$$MR = \frac{8}{\pi^2} \exp\left(-\frac{\pi^2}{4L^2} D_{eff} \cdot t\right) \quad (8)$$

En admettant que les fruits de la plantes *Ammodaucus leucotrichus*, disposés en monocouche fine forment une plaque infinie d'épaisseur $L = (V/S)$ [226], l'équation (8) est transformée en équation (9).

$$MR = \frac{8}{\pi^2} \exp\left(-\frac{\pi^2 \cdot D \cdot t}{4} (S/V)\right) \quad (9)$$

S: surface totale du fruit (m^2) ; V : volume du fruit (m^3).

Ainsi, une fois que l'équation (9) a été linéarisée en introduisant du logarithme népérien, on aboutit à l'équation (10).

$$\ln(MR) = \ln \frac{8}{\pi^2} - \frac{\pi^2 \cdot D_{eff} \cdot t}{4} \left(\frac{S}{V}\right)^2 \quad (10)$$

Habituellement, le coefficient effectif de diffusion est déterminé en dressant le graphe donnant les valeurs expérimentales de $\ln(MR)$ en fonction du temps de séchage (t). Le graphe ainsi tracé est assimilé à une droite de pente $(\pi^2 D_{eff}/4L^2)$. Connaissant la pente du graphe et l'épaisseur de l'échantillon, on peut déduire le coefficient de diffusion effectif.

Cette méthode n'est valide que si le graphe $\ln(MR) = f(t)$ est une droite. Néanmoins, dans notre cas, les graphes obtenus ne sont pas linéaires ce qui indique que la diffusivité n'est pas constante et dépend de la teneur en eau. C'est généralement le cas pour les matrices biologiques à structures hautement poreuses. Par conséquent, l'équation (10) est évaluée numériquement pour le nombre de Fourier F_0 , donné par l'équation (11).

$$F_0 = \frac{D_{eff} \cdot t}{4} (S/V)^2 \quad (11)$$

Donc, l'équation (10) peut être écrite :

$$\ln(MR) = \ln \frac{8}{\pi^2} - \pi \quad (12)$$

Avec:

$$F_0 = -0,101 \ln(MR) - 0,0213$$

$$D_{eff} = \frac{F_0}{t} 4 \cdot (V/S)^2 = \frac{-0,101 \ln(MR) - 0,0213}{t} 4 \cdot (V) \quad (13)$$

Pour le calcul de D_{eff} on considère la moitié de l'épaisseur de l'échantillon $L/2 = 1/2 \cdot (V/S)$ donc l'équation (13) devient :

$$D_{eff} = \frac{F_0}{t} (V/S)^2 = \frac{-0,101 \ln(MR) - 0,0213}{t} (V) \quad (14)$$

I.4. Estimation de l'énergie d'activation

La relation entre la température et le coefficient de diffusion est donnée par l'expression d'Arrhenius qui a été proposée en 1889 [7].

$$D_{eff} = D_0 \exp(-E_a/RT) \quad (15)$$

Où

D_{eff} est le coefficient effectif de diffusion (m^2/s), D_0 est le facteur pré-exponentiel (m^2/s), E_a est l'énergie d'activation (kJ/mol), T est la température de séchage (en Kelvin) et R est la constante des gaz parfaits (8,314 kJ/mol. K).

Cependant, dans le cas du séchage assisté par microondes, on utilise l'équation modifiée d'Arrhenius l'équation (16), en supposant que l'énergie est liée à la vitesse de la cinétique de séchage et au rapport (m/P).

$$D_{eff} = D_0 \exp(-E_a \cdot m/P) \quad (16)$$

m est la masse de l'échantillon (g), P est la puissance des micro-ondes (W). Dans ce cas l'énergie d'activation est estimée en (g/W).

L'énergie d'activation pour le séchage par microondes a été obtenue par estimation des différents paramètres de l'équation (16).

L'énergie d'activation peut aussi être estimée graphiquement. Cette méthode consiste à introduire le logarithme népérien sur l'équation (16) pour obtenir l'équation (17).

$$\ln (D_{eff}) = \ln (D_0) - \frac{E_a}{p} \quad (17)$$

En traçant le graphe $\ln(D_{eff})=f(m/p)$ on obtient une droite comme coefficient directeur $(-E_a)$.

I.5. Extraction et analyse des huiles essentielles

I.5.1. Extraction

L'extraction des huiles essentielles des fruits de la plante médicinale *A. leucotrichus* a été effectuée par hydrodistillation en utilisant un montage de type Clevenger. C'est la méthode conventionnelle la plus couramment utilisée. Les extractions ont été réalisées en triplicatas avec une durée de 4 heures pour chaque extraction.

Les huiles obtenues ont été séchées avec du sulfate de magnésium anhydre ($MgSO_4$) et stockées à 4 °C à l'obscurité jusqu'à leur usage.

Le rendement en huile essentielle pour chaque extraction des fruits d' *A. leucotrichus* a été évalué à l'aide l'équation (8).

$$R = \frac{P}{P_0} * \quad (18)$$

R : rendement en huile essentielle ;

P : le poids de l'huile essentielle obtenue ;

P_0 : le poids de la matière végétale sèche utilisée.

I.5.2. Analyse des huiles essentielles

I.5.2.1. Analyse CPG/SM

L'analyse de l'huile essentielle a été réalisée par un chromatographe en phase gazeuse HP 6890 SERIES, couplé à un spectromètre de masse à quadripôle HP 5973A. La colonne capillaire utilisée (HP-MS 5 % Phényl Méthyl Siloxane) possède les dimensions suivantes (longueur : 30 m ; diamètre interne : 0,25 mm ; épaisseur du film : 0,25 μ m).

Les conditions opératoires sont :

- Température de l'injecteur : 250 °C ;
- Mode d'injection : split 1/20
- La température du four : 60°C (8 min), puis élévation jusqu'à 250 °C avec un pas de 2 °C/min et finalement à température constante (250°C) pendant 10 min.
- Gaz vecteur : He N6.0 à 0,5 ml/min ;
- Volume injecté : 0,2µl ;
- Vitesse de scan : 2,83 scan/s.
- La température de la source est fixée à 230 °C; le potentiel d'ionisation 70 eV, la gamme de masse m/z: 55 à 550.

I.5.2.2. Identification des constituants

L'identification des divers composés volatiles des huiles essentielles a été accomplie par comparaison de leurs spectres de masse avec ceux des composés des bases de données internes (HP chemstation Wily 07et Nist 02) du spectromètre de masse CPG/SM et ceux du logiciel intégrant la base de données spectrale externe (NIST/EPA/NIH MASS SPECTRAL LIBRARY (NIST 11). Les spectres de masse publiés en littérature ont été également consultés dans les cas nécessaires.

Pour confirmer l'identification les indices de Kovats (indices de rétention) des constituants ont été calculés en injectant, dans les mêmes conditions, une série étalon d'alcane (C₈-C₂₈). Les indices de rétention sont donnés par la formule (19) de Van den Dool

$$KI = 100 \left(Z + \frac{t_{r,x} - t_{r,z}}{t_{r,z} - t_{r,z+1}} \right) \quad (19)$$

- KI : indice de Kovats d'un constituant volatile (x) inconnu.
- Z : nombre d'atomes de carbone de l'étalon qui précède le constituant (x).
- t_{r,z} : temps de rétention de l'étalon à (z) atomes de carbone qui précède le constituant (x).
- t_{r,z+1} : temps de rétention de l'étalon à (z+1) atomes de carbone qui suit le constituant (x).
- t_{r,x} : indice de Kovats d'un constituant volatile (x) inconnu.

Les indices expérimentaux ont été ensuite comparés avec ceux des molécules de référence, présents dans la Nist 2020 et ceux décrits dans la littérature.

1.5.2.3. Analyse par CPG

Le suivi de la composition de l'huile essentielle dans les différents échantillons séchés a été effectué sur un chromatographe en phase gazeuse Hewlett-Packard 6890. La colonne capillaire utilisée (HP-MS 5 % Phényl Méthyl Siloxane) possède les dimensions suivantes : (longueur : 60 m ; diamètre interne : 0,32 mm ; épaisseur du film : 0,15 μm).

Les conditions opératoires sont :

- Température de l'injecteur : 250 °C ;
- Mode d'injection : split 1/20
- La température du four : 60°C (6 min), puis élévation jusqu'à 250 °C avec un pas de 4 °C/min et finalement à température constante (250°C) pendant 12 min.
- Gaz vecteur : N₂ à 0,6 ml/min ;
- Volume injecté : 0,4 μl ;
- Déecteur à ionisation de flamme (FID) à 300 ° C.

Les pourcentages relatifs ont été obtenus par intégration des aires des différents pics à l'aide du GC/MSD ChemStation software.

1.5.3. Tests statistiques

Les comparaisons multiples et la détermination des taux de signification sont faites par le test ANOVA univarié suivi par le test de Tukey en utilisant le logiciel JMP (Version 13.0, SAS). Les différences sont considérées statistiquement significatives au seuil de 0.05 ($p < 0.05$). Les résultats des tests effectués sont exprimés en moyenne \pm écart type. Les niveaux non connectés par la même lettre sont significativement différents.

II. Héli-synthèse des composés C1-4

II.1. Les produits de synthèse

Les dérivés β -énaminones utilisés pour la synthèse des composés C1-2 sont respectivement:

- Le 3-(2-amino-phenylamino)-dimédone (AAD) ;
- Le 3-(2-amino-4-methylphenylamino)-dimédone (ADD-CH₃).

Ces deux composés (ADD et ADD-CH₃) ont été préparés en réagissant la dimédone avec respectivement, l'OPDA et le 4-méthyl-OPDA.

L'OPDA et le 2,3-diaminomaleonitrile (DAM) qui sont respectivement utilisés dans la synthèse des composés **C3** et **C4**, ainsi que tous les autres produits chimiques sont acquis au près de SIGMA-Aldrich.

II.2. Protocole de l'hémi-synthèse

D'une façon générale, pour l'hémi-synthèse des composés **C1-4**, 1mmol de périllaldéhyde (approximativement 0, 2 ml ou 185 mg d'huile essentielle) est dissoute dans 15 ml d'éthanol. Ensuite, elle a été mise en réaction avec 1,2 éq des différents dérivés d'amines (129,6 mg de DAM, 129,6 mg d'OPDA, 276 mg d'AAD ou 292,8 mg AAD-CH₃).

Le mélange est maintenu sous agitation à la température ambiante, pendant 12 heures en moyenne. Le suivi de l'évolution de la réaction a été assuré par CCM, en utilisant de différents dans systèmes d'éluants : n-hexane/acétone/MeOH (3:3:4), n-hexane/CHCl₂/ EtOH (6:3:6).

Après un temps d'agitation adéquat, la solution est laissée reposer au réfrigérateur jusqu'à la formation complète des cristaux. La solution est alors filtrée et les cristaux sont lavés avec de l'éthanol puis séchés et pesés.

II.3. Mesure des points de fusion

La détermination des points de fusion des composés synthétisés a été accomplie par un équipement de type Buchi B-540, dispositif équipé d'une loupe.

II. 4.Détermination du pouvoir rotatoire spécifique

Le pouvoir rotatoire spécifique à été mesuré, à l'aide d'un polarimètre KRUSS P3000 (A. Kruss Optronic, Germany). Les deux molécules énantiopures (**C3** et **C4**) ont été préparées en solution éthanolique (0.02g/10ml), selon la norme NFT-75 113.

1-L'angle de déviation α^T_{λ} est mesuré à 20°C à une longueur d'onde de 589 nm.

2- Le pouvoir rotatoire spécifique est calculé en utilisant l'équation (20).

$$[\alpha]_{\lambda}^T = \alpha_{\lambda}^T * \quad (20)$$

Avec :

$[\alpha]_{\lambda}^T$: le pouvoir rotatoire spécifique ($\text{g}^{-1} \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{cm}^3$) ;

α_{λ}^T : l'angle de rotation spécifique ou déviation (degrés) ;

L : la longueur de la cellule (cuve) du polarimètre (dm) ;

C : la concentration de la molécule ($\text{g}/100 \text{ cm}^3$).

II.5. Spectrométrie de masse à haute résolution

Un spectromètre de masse de haute résolution microTOF-Q , à source ESI en mode positif, a été utilisé pour mesurer les masses précises et exactes des molécules synthétisées.

II.6. Spectrométrie de Résonance Magnétique Nucléaire

Les spectres de résonance magnétique nucléaire RMN ont été enregistrés sur le spectromètre Bruker Avance 500 (400 pour H^1 100 MHz pour C^{13}) (au CRAPC, Algérie), avec comme solvant le hexadeutérodiméthylsulfoxyde (DMSO- d_6), le TMS a été utilisé comme étalon interne. Les valeurs des constantes de couplage (J) sont rapportées en Hz et celles des déplacements chimiques (δ) en ppm. Les calculs ont été réalisés à l'aide du logiciel MESTRENOVA 8 (version gratuite), un software pour la RMN et la chromatographie. Les signaux sont repérés par les lettres : s pour le singulet, d pour le doublet, dd pour le doublet de doublet, ddd pour le doublet de doublet de doublet, t pour désigner le triplet, tt pour le triplet de triplet, q pour le quartet, et m pour le cas du multiplet. Les expériences bidimensionnelles HMBC ^1H - ^{13}C et HSQC ^1H - ^{13}C ont été réalisées pour étudier les différentes corrélations.

II.7. Analyse par HPLC

Les analyses HPLC ont été réalisées sur un chromatographe en phase liquide GILSON. La séparation des différents composés a été préformée à 25 °C, sur une colonne chirale de type CHIRALPAK® IA (250 mm x 4.6 mm, 5 μm). L'éluant utilisé était composé d'un mélange binaire hexane/acetone [Mode isocratique, 50:50 (v / v)] à un débit de 1,0 mL / min. La détection a été assurée par un détecteur UV dont la longueur a été fixée à 220 nm. Après

avoir préparé une solution de 1 g/l pour chacun des composés **C1**, **C3** et **C4** dissouts dans la phase mobile, Une injection de 20 µl a été effectuée pour chaque échantillon.

II.8. Diffraction des rayons X

Des petites quantités de cristaux issus de chaque molécule (**C1-4**), ont été examinées sous un stéréomicroscope Stemi 2000. Ce dernier est doté de verres de marque Carl Zeiss.

Les données de la structure cristalline du composé **C3** ont été collectées à 150 (2) K, sur une zone de détection CCD d'un diffractomètre Bruker X8 Kappa APEX II (Mo K α graphite-monochromatique rayonnement, $\lambda = 0,71073$ Å). Ce dernier est piloté par un software APEX3 pack 2, doté d'un cryosystème Oxford (Cryosystems Series 700), surveillé à distance à l'aide de l'interface logicielle Cryopad.

Les données de diffraction des rayons X pour les composés **C1**, **C2** et **C4** ont été collectées à 150 (2) K sur un diffractomètre Bruker D8 QUEST, équipé d'un tube scellé Mo K α ($\lambda = 0,71073$ Å), un miroir multicouches TRIUMPH, un détecteur CMOS PHOTON 100 et un cryosystème Oxford (Cryosystems Series 700).

Dans les deux cas, les images de diffraction ont été traitées à l'aide du logiciel SAINT+ et les données ont été corrigées pour l'absorption par la méthode semi-empirique à multiples balayages, implémentée dans SADABS.

Toute les structures ont été résolues à l'aide de l'algorithme de la méthode directe, implémenté dans SHELXS-2014/5. C'est une méthode qui facilite la localisation rapide de la quasi-totalité des atomes les plus lourds, composant les unités moléculaires des différentes molécules.

Les autres atomes non-hydrogène ont été localisés à partir des cartes de Fourier, les différences sont obtenues via les matrices complètes successives, en appliquant la méthode des moindres carrés des cycles sur F2 à l'aide de SHELXL-2018/3. Les affinements structurels ont été effectués à l'aide de l'interface graphique ShelXle.

Tous les détails cristallographiques des molécules hémi-synthétiques, préparées dans le cadre de ce travail de recherche sont gratuitement accessibles sur demande au niveau du Cambridge Crystallographic Data Centre (CCDC).

III. Evaluation des activités biologiques

II.1. Evaluation de l'activité Cytotoxique

L'activité cytotoxique des huiles essentielles de la plante *A. leuchotrichus* et des molécules C1-4 a été déterminée par l'utilisation du MTT (bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium).

III.1.1. Principe du test MTT

Le test au MTT est fondé sur l'utilisation d'un sel de tétrazolium (bromure de 3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tetrazolium). Sous l'effet de la succinate déshydrogénase, une enzyme retrouvée au niveau de la membrane mitochondriale interne des cellules vivantes, le cycle tétrazolium du MTT subit un clivage (figure 36). Cela conduit à la formation du formazan en quantité proportionnelle au nombre des cellules viables. Cependant, la mort cellulaire entraîne la disparition de l'activité enzymatique, par conséquent une incapacité de réduction des sels de tétrazolium.

Un dosage spectrophotométrique est effectué à 490 nm, après la dissolution du formazan (précipité pourpre) dans le DMSO ou l'isopropanol.

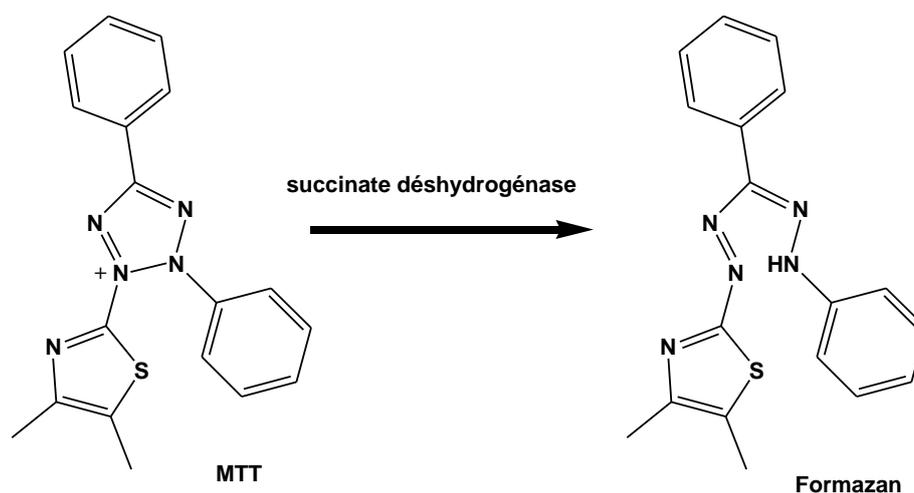


Figure 36. Schéma de conversion du MTT vers le formazan par la SDH.

III.1.2. Culture et entretien des lignées cellulaires

Les tests de cytotoxicité ont été conduits sur des cellules épithéliales humaines de type 2 du carcinome laryngé (Hep2) et lignées cellulaires du rhabdomyosarcome (RD). Les lignées cellulaires ont été obtenues de l'Institut Pasteur d'Algérie. La culture cellulaire a été réalisée dans le milieu d'eagle modifié de Dulbecco (DMEM), supplémenté en 10 % (v/v) de sérum de veau fœtal et 1 % (v/v) d'antibiotique/ antimycotique. Les lignées sont incubées à 37°C sous une atmosphère contrôlée à 5% de CO₂ et 95 % d'humidité. Le milieu de culture est renouvelé chaque deux jours pour assurer une bonne nutrition des cellules. Des cellules sont collectées chaque trois jours et maintenues dans des conditions de culture normale, pendant dix jours avant de procéder aux différentes expérimentations.

III.1.3. Dépôt des cellules en plaques 96 puits

100 µl de milieu de culture qui contient des cellules à une concentration de (10⁵ cellules/ml) sont transvasés au sien de chaque puits de la plaque. Les plaques sont placées en incubation pendant 24h à 37°C, sous une atmosphère contrôlée à 5% de CO₂ et 95 % d'humidité.

III.1.4. Dépôt des solutions

Des solutions de différentes concentrations (500; 250; 125; 62,5; 31,25; 15,62 et 7,81 µg/mL) sont préparées à partir de l'huile essentielle. Cependant, les molécules **C1-4** sont solubilisées pour obtenir les concentrations de (100; 50; 25; 12,5 et 6,25 µM). Les différentes dilutions ont été réalisées en utilisant l'éthanol.

100 µl de chaque concentration de l'huile essentielle et des molécules **C1-4** sont par la suite versés dans les puits contenant les cellules Hep 2 et RD, en raison de quatre répétitions pour chacune des concentrations. Les microplaques sont incubées encore une fois à 37°C en atmosphère humidifié avec 5% de CO₂ pendant 24, 48 et 72h.

Le gossypol (1,1',6,6',7,7'-hexahydroxy-5,5'-diisopropyl-3,3'-diméthyl-2,2'- binaphtalene-8,8'-dicarboxaldéhyde) (Figure 37), le pigment principal des semences de coton à été utilisé comme contrôle positif. Les essais ont été réalisés en triplicata.

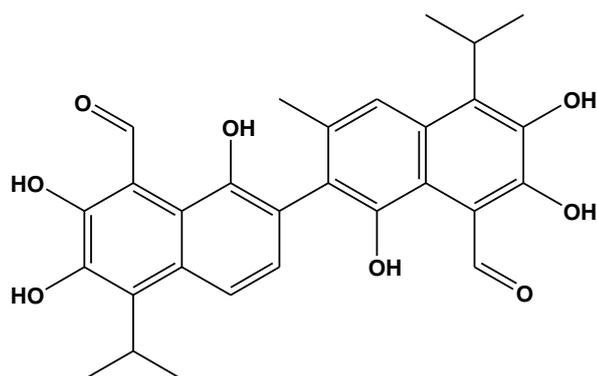


Figure 37. Structure du gossypol.

III.1.5. Révélation de la croissance

Après incubation, 100 μ l de MTT (10mg/ml) sont additionnés à chaque puits; les plaques sont soigneusement agitées et ensuite incubées, pendant 4 heures à 37°C et 5% de CO₂. Après avoir retiré le milieu de culture, les cristaux de formazan sont traités avec 100 μ l de DMSO. Une lecture par un lecteur des microplaques à 490 nm des densités optiques de tous les puits est réalisée après 30 mn d'incubation.

III.1.6. Expression des résultats et détermination des CI₅₀

Les concentrations inhibitrices de 50% de la croissance cellulaire (CI₅₀) sont déterminées après 72h de mise en incubation.

Les taux de croissance pour chaque concentration sont calculés à partir de la formule (21).

$$\%A = (A^{C_x}_{490nm,72h} / A^T_{490nm,72h}) \cdot 100 \quad (21)$$

%A : Taux de croissance cellulaire en présence d'une concentration donnée en substance active (huile essentielle ou en molécules C1-4).

A^{C_x}_{490nm,72h} : Absorbance obtenue à 490 nm après 72h de mise en incubation des cellules en présence d'une concentration donnée en substance active.

A^T_{490nm,72h} : Absorbance obtenue à 490 nm après 72h de mise en incubation des cellules en absence de substance active (témoin).

C_x : Concentration de la solution utilisée.

Chaque taux de croissance est converti en probit, tandis que la dose est convertie en logarithme décimal de la dose. Les CI₅₀ sont calculées en utilisant le graphe : Probits = f(LogDose). L'ensemble des calculs a été fait par le logiciel GraphPad Prism V 6.01.

III.2. Evaluation de l'activité anti-leishmanienne

III.2.1. Présentation de la souche testée

L'évaluation *in-vitro* de l'activité anti-leishmanienne des huiles essentielles de la plante *A. leucotrichus* et des molécules **C1-4** a été effectuée au sein du Laboratoire d'Eco-Epidémiologie Parasitaire et Génétique des Populations de l'Institut Pasteur d'Algérie, qui est également le centre national de référence de la leishmaniose. Une souche faisant partie de l'espèce *Leishmania major*, sensible *in vitro* à l'antimoine, a été choisie. Elle était conservée dans la cryobanque du laboratoire dans de l'azote liquide. Plus de détails concernant la souche sélectionnée sont indiqués dans le tableau 10.

Tableau 10. Caractéristiques de la souche parasitaire testée.

Code OMS de la souche	Espèce	Zymodème	Origine	Localisation
MHOM/DZ/09/LIPA100/0	<i>L. major</i>	MON-25	Homme	M'sila(M'hir)

L'enrichissement et l'entretien de la souche a été accompli par la culture des formes extracellulaires (promastigotes) sur le milieu semi solide NNN (Novy-Nicolle-MacNeal), à pH=7,2 et une température de 25±1 °C, pendant deux semaines. Une deuxième culture en masse a été effectuée en transférant progressivement les parasites de NNN vers le milieu RPMI 1640 (Roswell Park Memorial Institute) supplémenté de 10% (v/v) de sérum de veau foetal inactivé, de streptomycine (100 µg /ml), et de pénicilline (100 U /ml).

III.2.2. Tests d'inhibition *in vitro* de la croissance des parasites

Dans des plaques à 96 puits, 10 µl de chaque concentration du composé **C4**, dilué dans un mélange eau distillée stérile/ PBS/DMSO (100, 60, 30, 15 et 7,5 µM), sont ajoutés à 90 µl de solution parasitaire (10⁶ parasites/ml), en réalisant quatre essais pour chaque concentration. Les microplaques sont soigneusement agitées, puis mises en incubation à 25°C±1 pour 72 h. La souche parasitaire seule dans la PBS à 0.5% de DMSO (test de contrôle négatif) et

l'antimoine trivalent SB^{III} (100 µM+ la souche) (test de référence) ont été incubés dans les mêmes conditions. Tous les essais ont été réalisés en triplicata.

Il est à signaler que dans un premier temps un criblage préliminaire pour l'huile essentielle (200µg/ml) et les composés **C1-4** (100 µM) a été effectué. Seul le composé **C4** a été retenu.

III.2.3. Expression des résultats et détermination des CI₅₀

La viabilité a été évaluée par comptage des parasites mobiles à l'aide d'un hématimètre (hemocytomètre) après 72h d'incubation. Le taux (%) de la viabilité parasitaire est déterminé par rapport au témoin négatif selon la formule suivante :

$$\% \text{ de viabilité} = \frac{\text{le nombre parasite dans l'échantillon traité}}{\text{le nombre parasite dans l'échantillon témoin}} * \quad (22)$$

Chaque taux de viabilité est converti en probit, tandis que la dose est convertie en logarithme décimal de la dose. Les CI₅₀ sont calculées en utilisant le graphe : Probits = f(LogDose). L'ensemble des calculs a été fait par le logiciel GraphPad Prism V 6.01.

III.3. Analyse statistique

Les comparaisons multiples et la détermination des taux de signification sont faites par le test ANOVA univarié suivi par le test de Tukey en utilisant le logiciel JMP (Version 13.0, SAS). Les différences sont considérées statistiquement significatives au seuil de 0.05 (p<0.05). Les résultats des tests effectués sont exprimés en moyenne ±écart type. Les niveaux non connectés par la même lettre sont significativement différents.

IV. Le docking moléculaire

IV.1. Principe et étapes

Le docking (ancrage, amarrage ou arrimage moléculaire) est employé pour prévoir l'agencement et la structure d'un complexe intermoléculaire, produit par la combinaison entre au moins deux composés. lorsque une petite molécule organique est associée à un récepteur protéique, on parle de docking protéine-ligand [228].

Le processus itératif du docking moléculaire s'accomplit en deux étapes qui sont complémentaires. Une première étape de sélection, consistant à positionner le ligand dans le site adéquat de la protéine. L'étape suivante permet d'évaluer les éventuelles interactions énergétiques entre les deux moitiés du complexe (le ligand et la protéine).

IV.1.1. La recherche de la pose optimale

Cette première étape consiste à explorer dans un espace restreint les conformations du complexe protéine-ligand, afin de trouver la meilleure pose (orientation et/ou conformation) du ligand sur le récepteur, en ne prenant en considération que celles qui sont régies par les interactions les plus favorables [229].

IV.1.2. Le scoring

Cette deuxième étape se base sur une fonction de score pour évaluer la qualité de la pose proposée. Le score est une valeur numérique utile pour mesurer le degré avec lequel un ligand se complexe à un récepteur. Il s'agit d'une estimation de l'énergie libre qui découle du passage de deux molécules libres (protéine et ligand) à la forme combinée (complexe). Le concept thermodynamique de ce passage est donné par l'équation (23).

$$\Delta G = \Delta G_{\text{complexe}} - \Delta G_{\text{ligand}} - \Delta G_{\text{protéine}} \quad (23)$$

Le classement se fait ensuite selon l'énergie libre, de la plus favorable à la moins favorable. En outre, il faut toujours tenir compte de la corrélation avec d'autres paramètres tels que, les constantes d'inhibition (K_i) et le RMSD (RootMean Square Deviation).

La valeur du RMSD traduit la capacité à reproduire de manière optimale les complexes expérimentaux. Une valeur minimale du RMSD signifie que, la différence entre la conformation dans le complexe expérimental et la pose prédite est la plus petite possible.

Ainsi, un score ne décrit pas une activité, mais plutôt une affinité. L'évaluation *in silico* de l'affinité du ligand pour la protéine cible est fondée sur un examen simplifié des diverses interactions qui favorisent la complémentarité. Il est nécessaire de faire des calculs itératifs afin d'optimiser les chances d'aboutir, à la fin de cette opération, au moins un résultat satisfaisant (proche du minimum global de l'énergie libre d'association).

IV.3. Exécution du docking moléculaire

Les structures chimiques des ligands ont été dessinées à l'aide du logiciel de construction moléculaire MarvinSketch. L'interface graphique AutoDock Tools 1.5.7 (ADT, The Scripps Research Institute, La Jolla, Californie, États-Unis) a été utilisée pour la préparation des graphiques 3D.pdb des ligands, ces derniers étant considérés comme flexibles. Une étape de minimisation de l'énergie qui succède la construction moléculaire est essentielle afin d'optimiser la géométrie des molécules dessinées.

Les structures 3D des protéines : L. major ptéridine réductase LmPtR1 (PDB ID: 1e7w), L. major méthionyl-ARNt synthétase LmajMetRS (PDB ID: 3kfl), la protéine Kinase humaine CK2 (PDB ID: 3owj), et la tyrosine kinase spécifique aux récepteurs du facteur de croissance épidermique EGFk (PDB ID: 1m17), ont été obtenues de la PDB « Protein Data Bank» [230].

Un logiciel d'analyse et visualisation de structures moléculaires, UCSF Chimera 1.14 (U. of California, USA), a été utilisé pour sélectionner les chaînes à ancrer. Un modèle simplifié de l'enzyme est obtenu en éliminant les molécules d'eau et les inhibiteurs de Co-cristallisation. La chaîne principale de la protéine est maintenue rigide, tandis que ses chaînes latérales restent flexibles. Les sites catalytiques des récepteurs des protéines cibles sont définis à l'aide de PyMol 2.1 et Biovia DS visualize. Le calcul des différentes grilles de potentiel a été réalisé avec le programme AutoGrid.

L'interface AutoDock a été utilisée pour ajouter les hydrogènes dits polaires. Les charges partielles de type « Kollman » des différents atomes, ont été ensuite attribuées.

Les fonctions du score protéine/ligand ont été validées sur la base de l'énergie de liaison obtenue (ΔG), les valeurs de RMSD, les valeurs constantes d'inhibition prédites (K_i), le type d'interactions et distances.

Tous les résultats de la simulation d'amarrage ont été évalués sur la base d'une fonction de score empirique. Ce type de fonctions se base sur une équation de sommation d'interactions chimiques localisées, pour évaluer l'énergie d'interaction d'un complexe récepteur-ligand. Cette fonction est donc composée par plusieurs termes prenant en compte : les interactions ioniques, les interactions hydrophobiques, les liaisons hydrogène, etc.

Chapitre 2.

Résultats et discussion

I. Résultats du séchage et ses effets sur les huiles essentielles

I.1. Les courbes de séchage

L'évolution du taux d'humidité en fonction du temps pour le séchage par microondes est présentée sur la figure 38. Lorsque la puissance microonde appliquée à l'échantillon augmente, le temps nécessaire pour atteindre la teneur en eau finale décroît. Ainsi pour les puissances de (200, 400 et 600W), il faut respectivement 420, 180 et 140 secondes pour atteindre la fin de séchage. La croissance de la puissance microonde de 200 vers 400W, entraîne donc une réduction du temps de séchage d'environ 57%. Cependant le passage de 400 vers 600W permet un gain de 22% de temps de séchage.

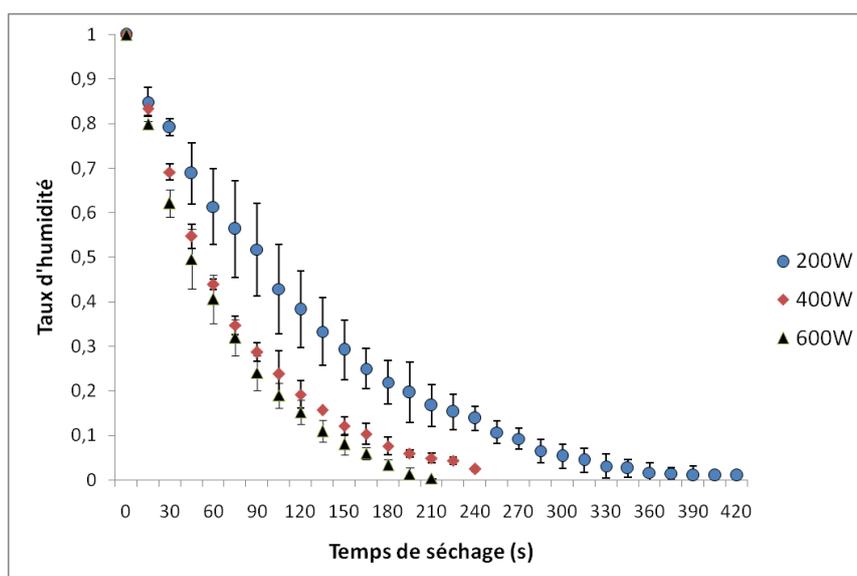


Figure 38. Évolution du taux d'humidité au cours du séchage par microondes à différentes puissances.

L'influence de la puissance des microondes sur la cinétique de séchage est très importante. La teneur en eau décroît rapidement au début, puis de plus en plus de manière lente vers la fin de séchage.

Ces mêmes effets de la puissance microonde, ont été observés pour le séchage de différentes parties de plantes aromatiques et médicinales telles que *Stevia rebaudiana* [231], *Petroselinum crispum* L.[232], *Trigonella foenum-graecum* [233] , *Hypericum perforatum* L.[234] et *Coriandrum sativum* L. [235]

I.2. La modélisation des données expérimentales

Sur le Tableau 11 sont présentés les coefficients et les différents paramètres statistiques (R^2 , RMSE, χ^2) pour les vingt et un modèles testés.

Tableau 11. Les valeurs des constantes, des coefficients et des paramètres statistiques pour les modèles testés à différentes puissances micro-ondes.

Model	P(W)	Constantes et coefficients	Paramètres statistiques		
			R^2	RMSE	χ^2
M1	200	K=0,00783	0,99575	0,01859	0,00036
	400	K=0,020622	0,99864	0,01065	0,00012
	600	K=0,023830	0,99703	0,01432	0,000216
M2	200	K= 0,004565 ; n= 1,10701	0,99893	0,00932	0,000093
	400	K= 0,016295 ; n= 1,05766	0,99951	0,00636	0,000045
	600	K= 0,018645 ; n= 1,062131	0,99806	0,01304	0,000196
M3	200	a= 0,98226 ; k=0,00389 ; n=1,13515	0,99913	0,00841	0,00008
	400	a= 1,003059 ; k=0,016609 ; n=1,053732	0,99962	0,00632	0,00005
	600	a= 0,992247 ; k=0,017749 ; n=1,072607	0,99811	0,01287	0,000207
M4	200	K=0,212001 ; L=5,660961 ; n=1,107013	0,99893	0,00932	0,000097
	400	K=0,015391 ; L=0,973404 ; n=1,057659	0,99951	0,00636	0,000048
	600	K=0,013387 ; L=0,855603 ; n=1,062130	0,99806	0,01304	0,000213
M5	200	K=0,000195 ; L=0,089083 ; n= 0,318771	0,99575	0,01859	0,000385
	400	K=11,19832 ; L=23,71786 ; n= 1,03592	0,99863	0,01065	0,000135
	600	K=1,44849 ; L=24,78458 ; n= 10,10596	0,99703	0,01612	0,000325
M6	200	c=0,98285 ; b=0,0077 ; k=40,00	0,99088	0,02722	0,000827
	400	c=0,9561 ; b=0,0197 ; k=800,00	0,99336	0,02351	0,000656
	600	c=0,945 ; b=0,023 ; k=1000	0,99202	0,02643	0,000873
M7	200	a=-3,96802 ; k=0,00482 ; b=-2,15952 ; g=0,00530 ; c=-2,81192 ; h= 0,00530	0,99921	0,00800	0,000080
	400	a=22,8802 ; k=0,142 ; b=-41,9177 ; g=0,0146 ; c=20,0743 ; h= 0,0153	0,99941	0,00704	0,000072
	600	a=-15,9975 ; k=0,0088 ; b=0,4129 ; g=0,0344 ; c=16,861 ; h= 0,0091	0,99975	0,00471	0,000037
M8	200	a=1,05323 ; k=0,00709 ; c=-0,045847	0,99903	0,00889	0,000088
	400	a=1,026384 ; k=0,020110 ; c=-0,014438	0,99939	0,00712	0,000060
	600	a=1,041162 ; k=0,021262 ; c=-0,045994	0,99959	0,00602	0,000045

Model	P(W)	Constantes et coefficients	Paramètres statistiques		
			R ²	RMSE	χ^2
M9	200	a=0,00000 ; k=-0,035130 ; g=0,007830	0,99575	0,01859	0,000385
	400	a=0,00000 ; k=-0,058106 ; g=0,020622	0,99864	0,01065	0,000137
	600	a=1,004313 ; k=-0,022716 ; g=0,016251	0,99971	0,00502	0,000031
M10	200	a=-1620,85 ; k=-0,00000 ; n=1,26 ; b=-1619,84 ; g=-0,00000	0,99854	0,01090	0,000144
	400	a=1,04076;k=0,020205 ; n=1,014328 ; b=-0,41054 ; g=0,166695	0,99957	0,00595	0,0000481
	600	a=-0,029998 ; k=3,00001, n=2,00000 ; b=1,02998 ; g=0,024527	0,99746	0,01492	0,000334
M11	200	a=-0,00564 ; b=0,000008	0,98858	0,030478	0,000997
	400	a=-0,014191 ; b=0,000051	0,97482	0,04579	0,002343
	600	a=-0,016834 ; b=0,000072	0,98299	0,038595	0,001719
M12	200	k=1,027008 ; c=0,000001 ; L=-0,010167	0,99657	0,016691	0,00073
	400	k=1,0184 ; c=86,5911 ; L=-64,2224	0,99902	0,00904	0,000311
	600	k=1,0115 ; c=238,4174 ; L=-99,4718	0,99720	0,01567	0,000097
M13	200	k=0,005421 ; n=1,066092;b=-0,000050	0,99932	0,00745	0,0000619
	400	k=0,016748 ; n=1,04934;b=-0,000022*	0,99953	0,00624	0,0000462
	600	k=0,024405 ; n=0,974336;b=-0,000340	0,99973	0,00485	0,0000294
M14	200	k=0,00732 ; b=-0,000099	0,99879	0,00992	0,000106
	400	k=-0,007190 ; b=-0,019658	0,95000	0,06453	0,00465
	600	k=0,022346 ; b=-0,000279	0,99966	0,00549	0,0000347
M15	200	a=1,00986 ; k=0,007434, b=-0,000092	0,99889	0,009518	0,000101
	400	a=1,012841 ; k=0,020442, b=-0,000075	0,99938	0,00719	0,000061
	600	a=0,996679 ; k=0,022233, b=-0,000286	0,99967	0,00539	0,000036
M16	200	a=0,000007 ; b=-0,005135, c=0,945790	0,99317	0,02356	0,000619
	400	a=0,000044 ; b=-0,012628, c=0,927626	0,98339	0,03719	0,00164
	600	a=0,000062 ; b=-0,015101, c=0,937055	0,98948	0,03035	0,00115
M17	200	a=0,95106 ; k=0,002877, n=1,187891 ;b=0,048943 ; g=1,513405	0,99951	0,00633	0,0000487
	400	a=0,695577 ; k=0,005189, n=1,262794 ;b=0,301755 ; g=0,019690	0,99968	0,00517	0,000036
	600	a=-0,83262 ; k=-4,63856, n=0,00444 ;b=1,83262 ; g=-3,86655	0,9977	0,01414	0,000300
M18	200	a=-0,4894 ; k=10,00 ; n=1,18789 ; g=0,00288	0,99951	0,00633	0,0000465
	400	a=-0,02255 ; k=10,00 ; n=1,02945 ; g=0,01870	0,99956	0,00603	0,000046
	600	a=-0,288148 ;k=0,02339 ;n=1,4968 ; g=0,00228	0,99950	0,006638	0,000060
M19	200	K ₁ =0,006913, K ₂ =-0,000652	0,99938	0,00734	0,000058
	400	K ₁ =0,019485, K ₂ =-0,000183	0,99934	0,00740	0,000061
	600	K ₁ =0,021717, K ₂ =-0,001467	0,99881	0,01019	0,000119
M20	200	a=0,000006 ; b=0,006795	0,99934	0,00733	0,0000577
	400	a=0,0000018 ; b=0,019396	0,99935	0,00735	0,0000604
	600	a=0,000036 ; b=0,021683	0,99869	0,01072	0,000132
M21	200	a=-0,082448 ; b=-0,002744 ; c= 0,007175	0,98642	0,03323	0,00123
	400	a=-0,105929 ; b=-0,006634 ; c= 0,017307	0,9713	0,04882	0,00283
	600	a=-0,088827 ; b=-0,008088 ; c= 0,021153	0,98168	0,04005	0,002005

Selon les résultats obtenus, les meilleurs modèles pour décrire le comportement du séchage par microondes des fruits de la plante médicinale *A. leuchotrichus*, respectivement aux puissances de 200, 400 et 600W sont :

- Modifié de Midilli I (**M13**), $R^2= 0,99932 ; 0,99953 ; 0,99973$; RMSE= $0,00745 ; 0,00624 ; 0,00485$; $\chi^2=0,000062 ; 0,000046 ; 0,000029$.
- Modifié de Henderson et Pabis I (**M7**), $R^2= 0,99921; 0,99941; 0,99975$; RMSE= $0,00800; 0,00704; 0,00471$; ; $\chi^2= 0,000080; 0,000072; 0,000037$.
- Kaleta I (**M18**), $R^2= 0,99951; 0,99956; 0,99950$; RMSE= $0,00633; 0,00603; 0,00664$; ; $\chi^2=0,000047; 0,000046; 0,000060$.
- Logarithmique (**M8**), $R^2= 0,99903 ; 0,99939 ; 0,99959$; RMSE= $0,00889 ; 0,00712 ; 0,00602$; $\chi^2= 0,000088 ; 0,000060 ; 0,000045$.

Dans l'ensemble, les critères de performances pour ces quartes modèles présélectionnés sont sensiblement proches. Les résultats révèlent de très bons ajustements entre les valeurs prédites et les valeurs expérimentales. Une analyse complémentaire de la distribution des valeurs résiduelles (figure 39) indique que le modèle (**M13**) présente la meilleure aptitude à prédire la teneur en eau des fruits de la plante médicinale *A. leuchotrichus* au cours du séchage microonde. En effet, ce dernier présente une meilleure distribution aléatoire des résidus par rapport aux autres trois modèles (**M7**), (**M8**) et (**M18**).

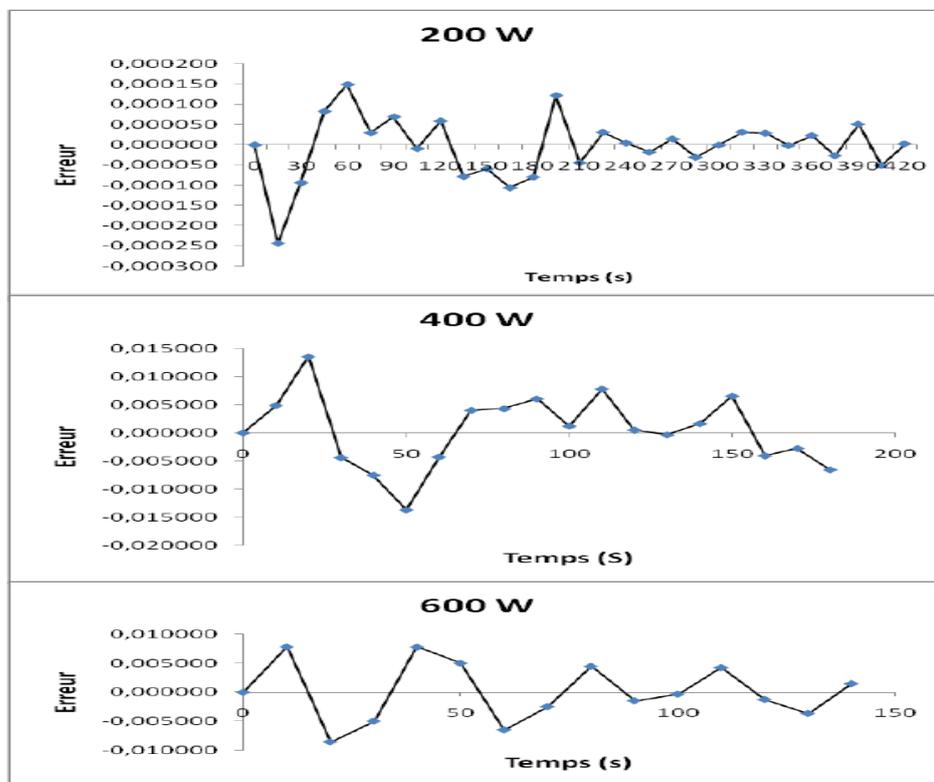


Figure 39. Fluctuation des résidus pour le modèle modifié de Midilli I (**M13**), au cours du séchage par microondes à différentes puissances.

Le modèle Modifié de Midilli a été rapporté comme le plus adéquat à décrire le comportement du séchage de plusieurs matrices végétales (plantes et fruits) comme *Rosmarinus officinalis L.* [236], *Adathoda vasica* et *Cymbopogon citratus* [237]; des tranches de citrouille [238] et des graines de café [239].

I.3. Les courbes de vitesse

La figure 40 illustre la variation des vitesses de séchage en fonction de la teneur en humidité pendant le processus de séchage par et par microondes. Les vitesses moyennes du séchage sont de l'ordre de 0,004 ; 0,008 et 0,011 (g d'eau/g matière sèche. Sec) pour, respectivement les puissances de 200,400 et 600 W. Une seule phase de séchage à vitesse décroissante est observée, c'est le cas pour de nombreux produits végétaux. L'absence de la période de mise en température et celle à allure constante, est probablement due au fait que la migration d'eau interne vers la surface du produit est perturbée par la résistance des parois cellulaires, la rétraction de la surface de la matrice et la migration des solutés qui colmatent les pores [240, 241].

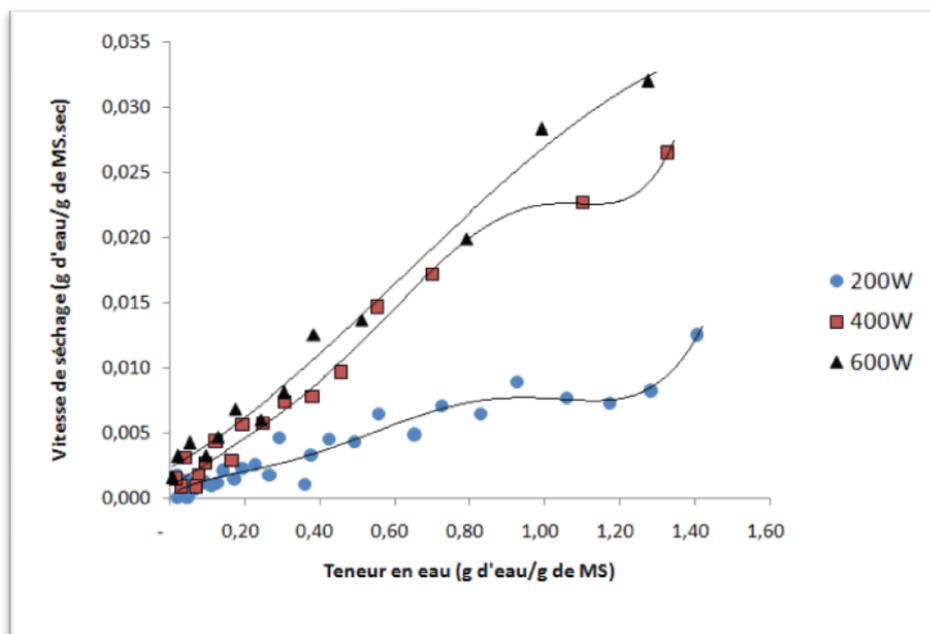


Figure 40. Variation de la vitesse de séchage en fonction de la teneur en humidité à différentes puissances micro-ondes.

Il est possible de subdiviser la période de séchage à vitesse décroissante en deux sous périodes. Durant la première sous période la teneur en eau diminue rapidement, puis elle perd progressivement de la cadence durant la deuxième sous période (vers la fin de séchage). En fait, les échanges deviennent de plus en plus faibles au fur et à mesure que le processus de séchage avance, car la quantité d'eau que l'on peut éliminer de la matrice végétale devient plus faible, et la différence de teneur en eau entre la matrice et l'air est de plus en plus réduite. Donc en s'approchant de l'équilibre, ces échanges se font de manière plus difficile. Cela indique aussi que le transfert de l'humidité est principalement gouverné par un mécanisme de diffusion.[242, 243].

Au cours du séchage par microondes, les trois courbes tracées pour les différentes puissances (200, 400 et 600 w) évoluent de façons séparées et distinctes. Les plus hautes vitesses de séchage sont obtenues avec les puissances les plus élevées, elles sont très influencées par la teneur en eau dans la matrice. Les courbes montrent une évaporation plus importante pour des teneurs en eau supérieures à (0,8-1 g d'eau/g de matière sèche). Cela correspond à la première sous phase dont, l'évolution très rapide indique l'élimination de l'eau faiblement liée.

Une seconde sous phase qui ralentie progressivement jusqu'à la fin du séchage, survient pour des teneurs en eau inférieures à (0,8-1 g d'eau/g de matière sèche). C'est la sous période relative au départ de l'eau la plus liée qui est plus difficile à évaporer.

Ces résultats sont accord avec plusieurs travaux rapportant le séchage par microondes de diverses produits biologiques tels que le basilic, la camomille et la sauge [244, 245].

Nos résultats montrent que le séchage par microondes est un processus rapide et efficace. Il permet un gain considérable de temps et certainement une économie d'énergie. Cette efficacité peut être expliquée par sa spécificité, c'est un chauffage dit volumique. Les micro-ondes ciblent directement l'humidité microscopique à l'intérieur de la matière végétale, augmentant ainsi la température interne via un chauffage volumétrique et conduisant à une évaporation plus rapide. Pendant le processus de séchage aux microondes dès que la température interne de la matrice se rapproche du point d'ébullition de l'eau, sa pression interne augmente et atteint des niveaux importants. L'augmentation de la pression de vapeur permet ainsi la migration rapide de l'eau vers la surface du matériau [246].

I.4. La diffusivité

Les graphes logarithmiques de l'évolution expérimentale de la teneur en humidité ne sont pas linéaires. Cela indique que les vitesses de séchage et les coefficients de diffusivités effectives dépendent considérablement de la teneur en eau du produit, au cours du processus de séchage. C'est généralement le cas pour les matrices biologiques à structures hautement poreuses [247].

Par conséquent, les diffusivités effectives ont été calculées à l'aide de l'équation (14), les valeurs sont indiquées dans le tableau 12.

Tableau 12. Valeurs des diffusivités effectives calculées à différentes puissances microondes.

Séchage aux microondes	
Puissance (W)	Diffusivités (10^{-11} m²/s)
200	2,86± 0,13
400	7,50 ±0,09
600	8, 81 ± 0,89

Les valeurs obtenues pour les différentes diffusivités varient en moyenne entre $2,86 \times 10^{-11}$ et $8,81 \times 10^{-11}$ m²/s pour le séchage aux microondes. Ces valeurs sont en bon accord avec celles rapportées pour le séchage par microondes de plusieurs produits végétaux comme les feuilles de coriandre [248], feuilles de céleri [249], les feuilles de pourpier [250], les feuilles de menthe [251].

En effet, nous remarquons d'après la figure 41, que le coefficient de diffusivité massique varie considérablement avec la teneur en eau contenue dans la matière végétale.

Durant l'opération de séchage, les valeurs des diffusivités massiques sont inversement corrélées à l'évolution de la teneur en eau dans la matrice. Elles augmentent avec la diminution de la teneur en eau. Elles sont très influencées par la teneur en eau dans la matrice.

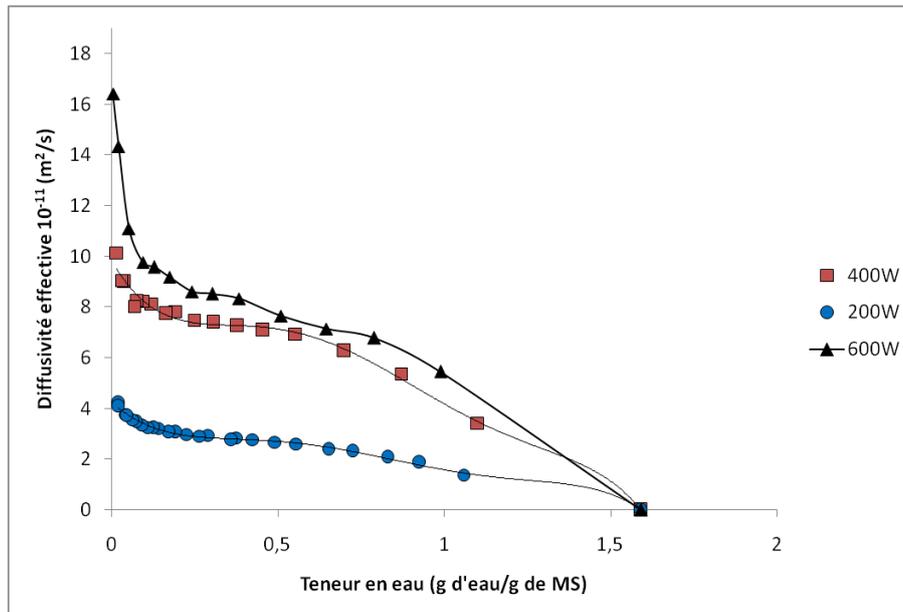


Figure 41. Evolution de la diffusivité en fonction de la teneur en eau, au cours du séchage par microondes à différentes puissances.

La diffusivité dépend de la puissance microonde appliquée. Les diffusivités les plus élevées sont assurées les par les plus grandes puissances. Le même comportement a été décrit durant le séchage par microondes des tranches de bambou [252], les feuilles de menthe [251], le poivron vert [227], le piment d'alligator [253].

I.5. L'énergie d'activation

L'énergie d'activation a été estimée à partir de l'équation d'Arrhenius (équation (16)), la valeur acquise est de $32,03 \pm 6,42$ W/g. D'une part, notre résultat est en accord avec ceux de certaines investigations, rapportant le séchage par microondes de diverses plantes médicinales comme *Adathoda vasica* (31,88W/g) et *Hypericum perforatum* L. (28,68W/g) [234, 237].

D'une autre part, la valeur acquise n'est pas comparable à beaucoup de valeurs, obtenues lors du séchage de différents végétaux par microondes. En fait, cette valeur reflète l'énergie nécessaire pour initier le transfert de masse du produit vers l'atmosphère. Par conséquent, elle sera de plus en plus faible si l'eau à évaporer est localisée à la surface du produit, et vis versa [246].

I.6. Effets du séchage sur l'huile essentielle

I.6.1. Effet sur le rendement

Une huile bleu foncé ou vert bleuâtre qui devient vert clair, lorsqu'elle est exposée à la lumière et à l'air, a été obtenue pour les différents échantillons, avec des rendements allant de 1,79- 2,74 %.

Ces rendements sont en accord avec la littérature et ils sont inclus dans la plage des valeurs déjà décrites pour plusieurs échantillons, provenant de diverses régions d'Algérie comme Adrar (2,58%) [62], Eloued (1,8%) [254], Djelfa (2,1%) et Illizi (2,0%) [64]. Par ailleurs, ils sont légèrement inférieurs au rendement d'un échantillon récolté Ghardaïa (3%) [47] et supérieurs à celui décrit pour un échantillon originaire de Bechar 1,5 % [255]. Ces petites variations peuvent être dues à certains facteurs impliquant les conditions pédoclimatiques, l'organe végétal, l'âge de la plante, le stade du cycle végétatif et les conditions d'extraction et de séchage [256].

Le tableau 13 montre que les rendements obtenus sont classés en deux groupes (**a**) et (**b**). Le groupe (**a**) contient les échantillons (fraîche, 200 et 400 W) ; le groupe (**b**) contient les échantillons (200, 400 et 600 W). Les différences entre les moyennes qui partagent au moins une lettre ne sont pas statistiquement significatives. Cela indique que les rendements obtenus pour les échantillons séchés à des puissances ≤ 400 W présentent des variations non significatives par rapport au rendement de la plante fraîche. Les rendements obtenus pour l'échantillon de la plante fraîche et celui de la plante séchée à 600W ne partagent pas de lettre, ce qui indique que la différence entre ces deux valeurs est significative ($p < 0,05$).

Tableau 13. Rendements en huiles essentielles pour les échantillons séchés à différentes puissances microondes.

Puissance de séchage (W)	Rendement (%)
Fraîche	2,74±0,39 ^a
200	2,52±0,41 ^{ab}
400	1,96±0,32 ^{ab}
600	1,79±0,29 ^b

Diverses études sur de nombreuses plantes aromatiques ont été réalisées pour évaluer l'effet du séchage par microondes sur leurs teneurs en huiles essentielles et leurs compositions. Mehdi Rahimmalek et collaborateurs ont étudié l'effet de plusieurs techniques

de séchage (lyophilisation, soleil, air libre et microondes) sur le rendement en huiles essentielles de *Thymys daenensis subsp. daenensis*. Ils ont conclu que les pertes les plus importantes sont engendrées lors du séchage par microondes à 800W [257]. Des résultats similaires ont été aussi rapportés lors du séchage par microondes des feuilles d'*Artemisia afra* Jacq [258], *Laurus nobilis* L [259] et *Mentha spicata* L [260].

Le phénomène à l'origine de ces pertes importantes de volatiles, lors du séchage aux grandes puissances, serait un éclatement des cellules contenant l'huile essentielle. Ainsi, une bonne partie de ces substances passe dans la phase aqueuse chaude et sera évaporée [260]

Lors du séchage à des puissances ≤ 400 W, les rendements en huiles essentielles sont presque identiques à celui obtenu pour la plante fraîche ($p > 0,05$). Ce qui laisse suggérer que les énergies fournies ne sont pas suffisantes pour provoquer des dommages sur les cellules contenant les huiles essentielles [261].

Les résultats montrent aussi que le passage successif d'une puissance micro-ondes à une autre diminue légèrement le rendement en substances volatiles. Néanmoins aucune différence significative n'a été observée. En effet, la bonne combinaison d'un court temps de séchage et d'une la forte puissance (ou vice versa), permet la compensation des pertes en huiles essentielles lors du passage d'un niveau de puissance à un autre [257]. Nos résultats convergent avec ceux obtenus dans plusieurs études de séchage par microondes d'espèces aromatiques à l'instar de *Lippia citriodora* Kunth [262] et *Mentha piperita* L [263].

Par ailleurs, il est à signaler que nos résultats ne s'accordent pas avec ceux obtenus par plusieurs autres études de séchage de matrices végétales. En effet il a été aussi rapporté que le rendement en huiles essentielles peut être plus important dans la matrice traitée par microondes par rapport à la fraîche [264]. Comme il a été établi aussi que le passage d'un niveau de puissance à un autre peut engendrer des variations hautement significatives dans le rendement en huiles essentielles [265].

Ces résultats opposés peuvent être dus à plusieurs paramètres tels que l'espèce végétale, le prétraitement appliqué, la nature de l'huile essentielle et l'humidité restante après séchage.

I.6.2. Effet sur la composition chimique de l'huile essentielle

Vingt-quatre constituants ont été identifiés dans les différents échantillons des huiles essentielles des fruits de la plante *A. leucotrichus* (tableau 14). L'huile essentielle de l'échantillon frais est composée majoritairement du périllaldéhyde (49,89%) et en second degré, du limonène (40,40%). Les autres composés détectés avec des pourcentages appréciables sont le α -Pinene (1,87%), le β -Pinene (1,66%) et le méthyle périllate (1,31%). La composition de l'huile est dominée par les monoterpènes (97,79%), suivie par les sesquiterpènes (1,31%) et les autres composés à l'état de traces.

Tableau 14. Composition chimique des huiles essentielles des échantillons séchés à différentes puissances microondes.

Composé	KI	Fraiche	200 W	400 W	600 W
α -Pinene	930	1,87±0,05	1,81±0,03	1,87±0,17	2,15±0,05
Camphene	944	0,16±0,00	0,15±0,00	0,15±0,01	0,17±0,01
Sabinene	970	0,00	0,04±0,01	0,06±0,01	0,06±0,01
β -Pinene	973	1,66±0,02	1,47±0,02	1,54±0,12	1,47±0,16
β -Myrcene	989	0,59±0,04	0,56±0,00	0,52±0,03	0,44±0,03
δ 3-carene	1008	0,93±0,02	0,87±0,01	0,83±0,1	0,82±0,02
D-Limonene	1030	40,40±0,58	37,23±0,38	35,03±1,23	35,22±0,22
<i>cis</i> -Limonene oxide	1130	0,14±0,04	0,03±0,01	0,09±0,03	0,74±0,02
<i>trans</i> -Limonene oxide	1135	0,08±0,02	0,00	0,09±0,01	0,36±0,02
Pulegone	1236	0,25±0,02	0,34±0,01	0,51±0,05	0,08±0,01
Perilla aldehyde	1279	49,89±0,84	52,30±0,47	54,98±0,90	54,25±0,59
Perilla alcohol	1297	0,51±0,01	0,54±0,02	0,68±0,02	0,73±0,04
Limonene - 1,2 diol	1341	0,00	0,00	0,16±0,05	0,00
Methyl perillate	1393	1,31±0,03	1,44±0,01	1,01±0,20	1,23±0,07
(E)-Caryophyllene	1415	0,07±0,00	0,10±0,01	0,08±0,01	0,00
α -Humulene	1449	0,00	0,06±0,01	0,19±0,04	0,23±0,02
γ -Decalactone	1465	0,10±0,01	0,13±0,00	0,1±0,02	0,76±0,10
Acide perillique	1467	0,00	0,00	0,00	0,20±0,07
.alpha.-Amorphene	1473	0,00	0,10±0,01	0,08±0,02	0,00
δ -Cadinene	1520	0,07±0,01	0,12±0,02	0,09±0,02	0,00
Germacrene D-4-ol	1571	0,16±0,00	0,20±0,00	0,12±0,01	0,11±0,03
Humulene epoxide II	1609	0,00	0,06±0,01	0,10±0,02	0,00
α -Eudésmol	1649	0,21±0,01	0,26±0,06	0,19±0,03	0,15±0,01
shyobunol	1686	0,80±0,25	1,58±0,17	0,71±0,17	0,1±0,02
[limonène]/ [perillaldéhyde]		0,81± 0,02^a	0,71±0,01^b	0,64±0,03^c	0,65±0,01^c
<i>Monoterpènes</i>		97,79±0,4 ^{ab}	96,79±0,31 ^b	97,74±0,88 ^{ab}	97,93±0,17 ^a
<i>Sesquiterpenes</i>		1,31±0,27 ^b	2,48±0,2 ^a	1,55±0,1 ^b	0,58±0,01 ^c
<i>Autres composés</i>		0,1±0,01 ^b	0,13±0,00 ^b	0,1±0,02 ^b	0,76±0,1 ^a
Total		99,20±0,14	99,40±0,12	99,39±0,54	99,27±0,27

De manière générale, le profil chromatographique retrouvé est en accord avec ceux rapportés par plusieurs études pour la même sous espèce. Cependant des variations quantitatives sont surtout observées au niveau des constituants majoritaires. En effet, des variations de (37,5- 87,9%) ont été rapportées pour périllaldéhyde, tandis que le limonène peut varier de (7-29%) [47, 62, 64-66]. Ces fluctuations sont à mettre en rapport avec les facteurs abiotiques, les facteurs relatifs à la plante, les conditions d'extraction et de séchage.

Une variation significative du rapport [limonène]/ [périllaldéhyde] dans les échantillons séchés par rapport à l'échantillon frais. La valeur la plus faible (0,64-0,65) a été notée pour les échantillons séchés à 400 et 600W, tandis que la valeur la plus élevée (0,81) a été enregistrée pour l'échantillon de la plante fraîche. Le taux élevé du périllaldéhyde dans les échantillons séchés est dû à la perte de limonène au cours du séchage. Le processus d'oxydation est probablement initié dans le groupe 1-méthyle du limonène, le convertissant à aux autres dérivés, essentiellement le périllaldéhyde [67].

On observe à de faibles pourcentages, la présence dans les divers échantillons, de plusieurs molécules issues de l'oxydation du limonène comme la pulégone, les oxydes du limonène, l'alcool périllique et le méthyle périllate. L'oxydation peut être attribuée à une origine enzymatique au sein de la plante ou à une exposition à la lumière [266]. Cependant l'apparition d'autres dérivés comme le limonène - 1,2-diol dans l'échantillon séché à 400 W et l'acide périllique dans l'échantillon séché à 600 W est certainement due au traitement thermique.

On note aussi diverses variations dans les pourcentages des classes des constituants chimiques des huiles des échantillons séchés. Ces résultats sont congruents avec ceux de nombreuses investigations sur d'autres plantes médicinales et aromatiques. Ces variations résultent principalement de la perte ou de l'augmentation de la teneur de certains constituants, suite à la formation de nouveaux composés par oxydation, réarrangement, hydrolyse et isomérisation [257].

Certaines investigations ont montré que la cellule végétale est endommagée lors du séchage [267, 268]. D'autres études font également état d'une légère expansion de la structure cellulaire pendant le séchage, pouvant entraîner la libération des molécules volatiles dans l'atmosphère [269, 270].

Les taux de toutes les classes de molécules sont influencés par le procédé du séchage. Selon la littérature, les monoterpènes sont plus touchés par cette opération que les sesquiterpènes en raison de leurs faibles poids moléculaires [271-273]. Néanmoins, il y a également des études qui ont indiqué que les autres molécules, relativement peu volatiles telles que des sesquiterpènes sont modifiées ou libérées [264, 274].

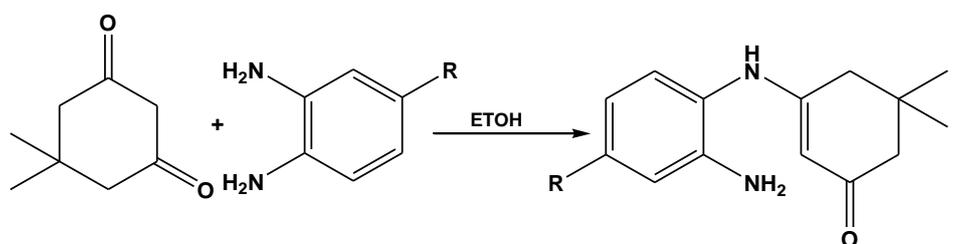
En outre, certains auteurs ont indiqué que le séchage n'affectait pas de manière significative le profil chimique des huiles essentielles de nombreuses plantes telles que *Eucalyptus camaldulensis* [275], *Origanum ehrenbergii* Boiss [276] et *Satureja hortensis* [277]. Ces résultats opposés peuvent être attribués aux différences dans les espèces végétales, les structures sécrétoires et leur localisation dans la plante, ainsi que les profils chimiques des huiles essentielles [278].

En résumé l'huile essentielle d'*A. leucotrichus* est très sensible au traitement thermique, particulièrement ses composés majoritaires. Donc, il est recommandé d'effectuer son séchage par microondes à des puissances < 200W. Son traitement à de grandes puissances (600W) permet de l'enrichir en périllaldéhyde, une molécule qui occure à l'état naturel seulement sous sa forme énantiopure. Par conséquent, il offre une huile idéale et un substrat candidat pour la synthèse organique.

II. Résultats de l'hémisynthèse

II.1. Les β -énaminones

La condensation de la dimédone avec les dérivés de l'orthophényldiamine a aboutie à la formation des β -énaminones correspondants (figure 42), avec des rendements allant de 68-77%.



R= H : 3-(2-amino-phenylamino)-dimédone (AAD)
R= CH₃ : 3-(2-amino-4-methylphenylamino)-dimédone (ADD-CH₃)

Figure 42. Schéma réactionnel pour la préparation des β -énaminones.

L'identification des β -énaminones obtenues a été réalisée par RMN ^1H et RMN ^{13}C , les différents déplacements chimiques ont été attribués selon la figure 43.

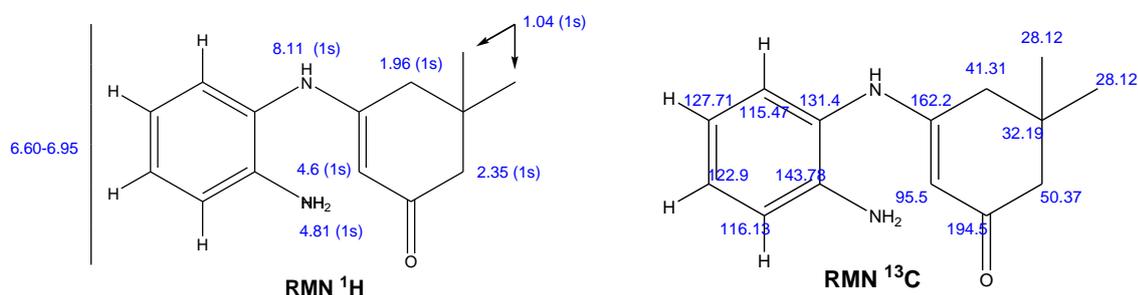


Figure 43. Attribution des déplacements chimiques en RMN pour des β -énaminones synthétisés.

II.2. Les composés C1 et C2

II.2.1. Nomenclature

Composé C1: 3,3-diméthyl-11-(4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-en-1-yl)-23451011-hexahydro-1*H*-dibenzo[*be*][14]diazépin-1-one.

Composé C2: 3,3,8-triméthyl-11-(4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-en-1-yl)-23451011-hexahydro-1*H*-dibenzo[*be*][14]diazépin-1-one.

II.2.2. Mécanisme de la réaction

La première étape consiste en la formation d'une imine par condensation classique, vient après une étape d'hétérocyclisation pour former le cycle diazépine. Finalement un transfert (1-3) de proton conduit à la formation des composés **C1** et **C2** (figure 44).

Les produits de la réaction précipitent sous forme de cristaux jaunes. Une quantité 170 mg de solide a été obtenue dans le cas du composé **C1** pour un rendement de 47 %. Cependant, une quantité 267 mg a été obtenue dans le cas du composé **C2** pour un rendement de 71 %. Les cristaux des composés **C1** et **C2** sont respectivement caractérisés par des points de fusion de 194–196 et 201–202 °C, des pouvoirs rotatoires spécifiques de +19.31 et +17.44 $\text{cm}^3 \cdot \text{dm}^{-1} \cdot \text{g}^{-1}$.

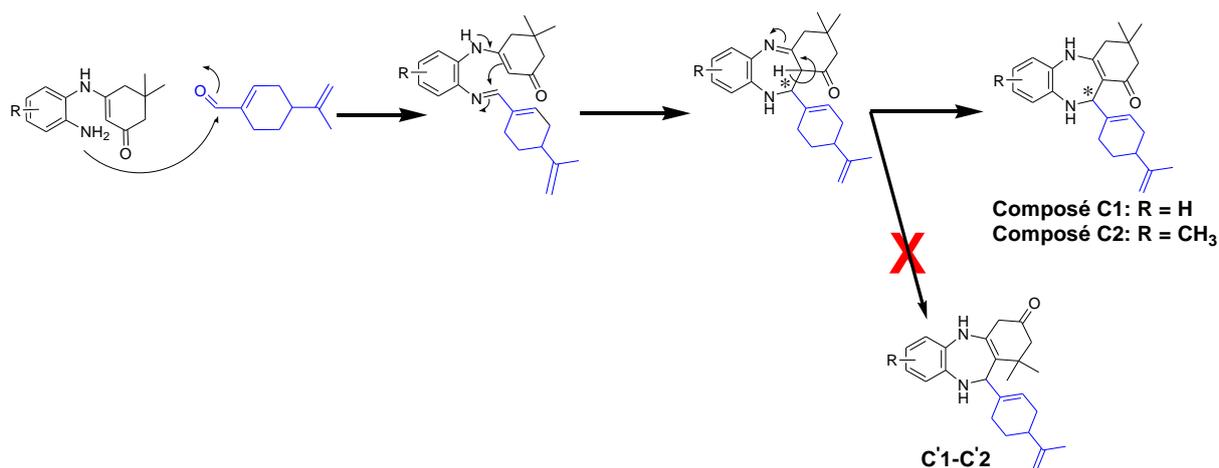


Figure 44. Schéma réactionnel proposé pour la formation des composés **C1** et **C2**.

On constate que le rendement de la réaction est très influencé par le substituant en position C₈ du cycle aromatique. En effet, la substitution de l'hydrogène aromatique lié au C₈ par un CH₃, fait passer le rendement de 47 à 71%. Cela est probablement dû au renforcement de la disponibilité du doublet libre de NH₂, par le groupement donneur CH₃.

II.2.3. SMHR

Le spectre de masse à haute résolution (SMHR) en mode (ESI⁺-MS) du composé **C1**, révèle l'ion quasi-moléculaire [M+H]⁺ à m/z 363,2419 (figure A.1, voir annexes). Cette masse est compatible avec la formule brute C₂₄H₃₀N₂O, sachant que le calcul théorique pour cette proposition nous donne m/z 363,2436.

Le spectre de masse à haute résolution du composé **C2**, révèle l'ion quasi-moléculaire [M+H]⁺ à m/z 377,2577 (figure A.2). Cette masse est compatible avec la formule brute C₂₄H₃₀N₂O, sachant que le calcul théorique pour cette proposition nous donne m/z 377,254.

II.2.4. RMN H¹

L'analyse du spectre RMN¹H du composé **C1** révèle la présence de certains signaux spécifiques (figure A.3). Par comparaison avec les produit de départ (énaminodimédone), on constate l'émergence d'un signal (m 1H) à une valeur δ= 4,81-4,89 ppm. Cela caractérise le proton H₁₁ lié carbone asymétrique *C₁₁. Les signaux résonnant à δ = 5,77 et 5,82 ppm sous forme de deux doublets (2d J 6.0 Hz 1H) par couplage avec H₁₁ sont relatifs aux protons (10-NH 2 x diast). Les protons caractéristiques des deux groupements 3,3-diméthyl, sont aussi

influencés par le voisinage du centre $^*C_{11}$, leurs signaux sont observés à divers déplacements chimiques avec des valeurs de $\delta = 1,02 ; 1,03 ; 1,05 ; \text{et } 1,06$ ppm (4s 6H 3- CH_3 2 x diast.).

En parallèle, on constate l'inexistence des signaux associés à la fonction amine primaire ($-NH_2$), et l'absence du signal du proton cétoénamine $=CH$. Cela confirme leur engagement dans la cyclisation pour former le cycle diazépine.

On note aussi l'apparition des signaux attribués aux autres protons du périllalkyle :

1,56 et 1,58 (2s 3H 1''- CH_3 2 x diast.); 1,06-2,25 (m 7H H-3', H-4', H-5', H-6' 2 x diast.) 4,40-4,43 et 4,50-4,53 et 4,54-4,57 et 4,58-4,62 (4m 2H H-2'' 2x diast.) ; 5,07 et 5,09 (*d J* 6.9 Hz 1H H-2' 2 x diast.).

Le spectre RMN¹H du composé **C2** (figure A.4) présente des signaux identiques à ceux détectés sur le spectre de **C1**. Cependant, on constate la disparition du signal relatif au proton aromatique en position C₈. En plus, l'émergence d'un nouveau signal vers 2,11 et 2,13 ppm correspondant au CH_3 en position C₈ (2s, 3H, 8- CH_3 , 2 x diast.).

D'autres détails concernant l'attribution de tous les signaux, obtenus en RMN ¹H et RMN ¹³C pour les composés **C1-4**, sont disponibles et téléchargeables gratuitement [279]. Les données cristallographiques relatives aux composés sont consignées sur le tableau A.1 (voir annexes).

II.2.5. RMN ¹³C

Les résultats de la RMN¹³C de **C1** confirment ceux obtenus en RMN ¹H (figure A.5). En effet, le spectre présente tous les signaux qui sont compatibles avec la formule brute suggérée. Par comparaison au produit précurseur, on constate particulièrement l'absence du signal caractéristique du carbone C₂ du cycle dimédone. En parallèle, l'émergence d'un signal dans la zone 57,0 et 57,8 ppm correspondant au carbone du groupe méthine C₁₁-H (C-11 2 x diast.). Le signal résonnant entre 110,2 et 110,4 ppm est associé au carbone de jonction C_{11a} (C-11a 2 x diast.) du cycle diazépine.

Comme on observe aussi l'apparition des signaux périllalkyle qui sont attribués comme suit :

δ (ppm) = 20,9 et 21,2 (1''- CH_3 2 x diast.) 26,8 et 27,5 (C-6' 2 x diast.) 27,8 et 28,1 (C-5' 2 x diast.) 30,3 et 30,5 (C-3' 2 x diast.) 40,4 et 41,1 (C-4' 2 x diast.) 109,1 et 109,2 (C-2'' 2 x

daist.) 120,17 et 120,22 (C-2' 2 x daist.) 139,1 et 139,3 (C-1' 2 x daist.) 149,2 et 149,7 (C-1'' 2 x daist.) .

Le spectre de carbone du composé **C2** révèle des signaux identiques à ceux du spectre du composé **C1**, avec une seule différence relative au substituant en C₈. Ce spectre a été réalisé en mode APT (figure A.6). D'une part, ce mode permet de détecter tous les carbones, et d'une autre part il permet de différencier les -CH et CH₃ (orientés en sens négatif) des autres carbones (orientés en sens positif). Par conséquent il nous a offert l'accès à d'autres informations supplémentaires.

En plus des signaux relatifs aux CH₃ en positions C_{1''} et C₃, un nouveau signal négatif correspondant au CH₃ en position C₈ émerge vers 20,77-20,9 ppm (8-CH₃, 2 x daist.). On constate aussi la disparition du signal lié au CH de la position C₈.

II. 2.6. RMN 2D HSQC

Le spectre RMN 2D HSQC nous offre la possibilité mettre en évidence les corrélations ¹H-¹³C entre les atomes d'hydrogène et leurs porteurs (atomes de carbone). Les principales corrélations obtenues sur le spectre HSQC du composé **C1** (figure A.7) sont présentées dans le tableau 15 (les chiffres donnés en RMN ¹³C indiquent les extrémités des taches).

Tableau 15. Principales corrélations ¹H-¹³C observées sur le spectre HSQC du composé **C1**.

RMN ¹³ C		HSQC	
δ _C (ppm)	Carbone	δ _H (ppm)	Type de protons
28,8-29,2	C-(CH ₃) ₂	1-1,05	3-CH ₃
20,2-21,2	C-CH ₃	1,52-1,60	1''-CH ₃
29,5-30,5	C _{3'}	1,8-1,92	H-3'
27,7-28,4	C _{5'}	1,95-2,05	H-5'
26,8-27,25	C _{6'}	2,03-2,15	H-6'
49,6-50,3	C ₂	2,01-2,20	H-2
40,0-40,85	C _{4'}	2,25-2,3	H-4'
44,5-45,0	C ₄	2,49-2,53	H-4
109-109,5	C _{2''}	4,4-4,6	H-2''
57,1-57,8	C ₁₁	4,81-4,89	H-11
120,5-120,7	C _{2'}	5,07-5,09	H-2'
119-121,1	C ₇ /C ₉	6,6-6,7	H-7/H-9
122,5-123	C ₈	6,71-6,8	H-8
119,7-120	C ₆	6,90-6,95	H-6

Sur le spectre HSQC du composé **C2** (figure A.8) on observe toutes les corrélations citées pour le composé **C1**, à l'exception de celle correspondant au carbone C₈ et son hydrogène. En outre, on constate l'apparition d'une nouvelle tache ($\delta_C = 20,8$ ppm ; $\delta_H = 2,13$ ppm), indiquant la présence du CH₃ en position C₈.

II.2.7. RMN 2D HMBC

On observe sur les spectres HMBC des composés **C1** et **C2** diverses corrélations du proton H₁₁ avec les carbones qui sont dans son voisinage (C_{9a}, C_{11a}, C_{4a}, C_{1''}, etc). La corrélation la plus intéressante reste celle entre le H₁₁ ($\delta = 4,80$ ppm) et le carbone C₂ qui porte la fonction C=O ($\delta = 192$ ppm) (figure A.9). En effet, cette dernière nous permet d'avoir une information très précieuse car elle confirme l'orientation régiosélective de la réaction vers la formation des dérivés **C1-C2**. A noter que cette corrélation ne peut pas avoir lieu dans le cas de **C'1-C'2** car le carbone portant la fonction C=O est distant de 5 liaisons du H₁₁ ($^5J_{C-H}$ non observable en HMBC).

Quelques corrélations observées sur les spectres HMBC des composés **C1** et **C2** sont présentées sur la figure 45.

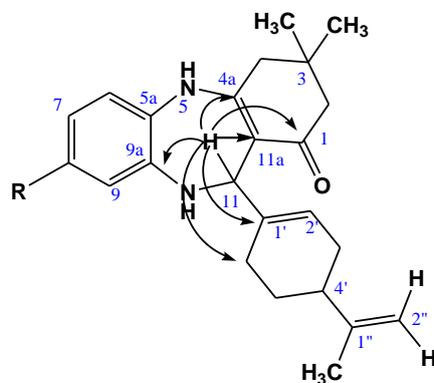


Figure 45. Quelques corrélations observées sur les spectres HMBC des composés **C1** et **C2**.

II.2.8. HPLC chirale

Du point de vue mécanistique, la présence de deux centres asymétriques dans les structures **C1** et **C2** suggère la formation de quatre diastéréoisomères. En supposant que le périllaldéhyde utilisé pour l'hémisynthèse de ces deux composés est énantio pure, on envisage la formation de deux stéréoisomères seulement. Cette réalité n'a pas été confirmée à 100 % par l'analyse HPLC chirale du composé **C1** (figure 46). En effet, le résultat obtenu montre la

présence de deux pics qui ne sont pas symétriques, attestant ainsi la probabilité de formation d'autres stéréoisomères.

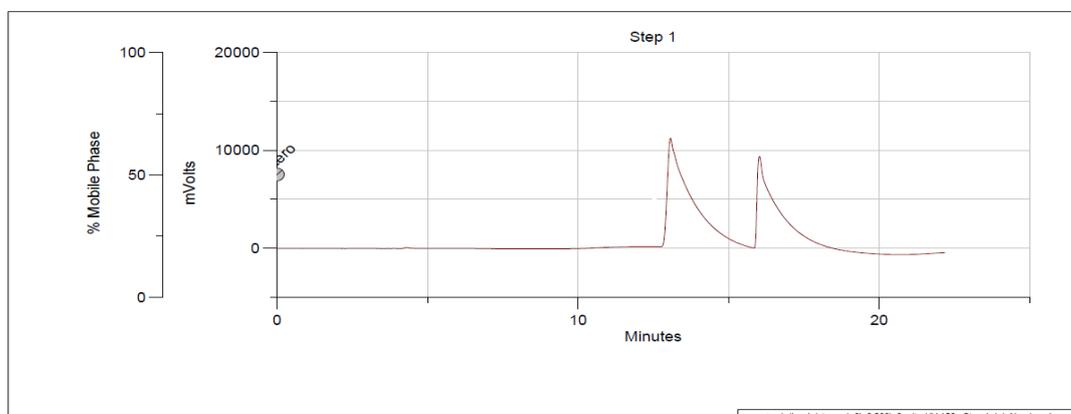


Figure 46. Chromatogramme HPLC chirale du composé **C1**.

II.2.9. DRX sur monocristal

L'analyse par DRX sur monocristal a montré que les composés **C1** et **C2** cristallisent dans le système monoclinique, groupe d'espace I2, les unités asymétriques étant composées d'une paire de stéréoisomères. En effet, durant la formation du cycle diazépine il ya possibilité d'avoir deux configurations absolues pour le carbone asymétrique *C11, tandis que le carbone asymétrique du C4' garde toujours sa seule configuration.

Sur la figure 47, sont représentées les unités moléculaires présentes dans les structures cristallines des composés **C1** et **C2**. Pour des raisons de simplification cette dernière ne tient en compte qu'un seul stéréoisomère par unité.

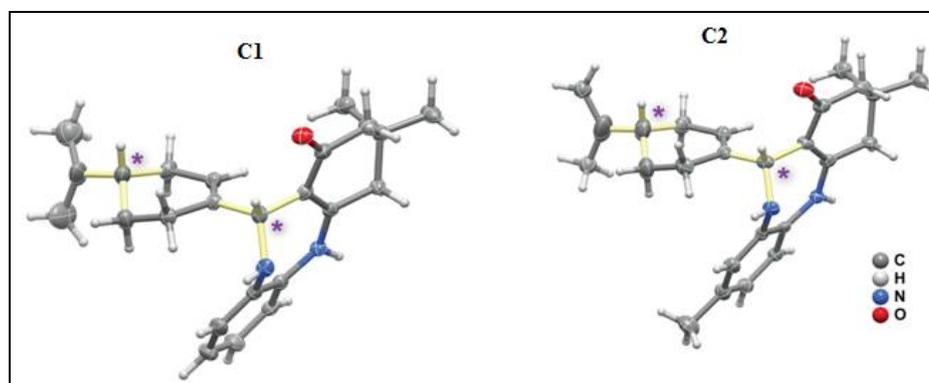


Figure 47. Représentation des unités moléculaires présentes dans les structures cristallines des composés **C1** et **C2**.

II.3. Le composé C3

II.3.1. Nomenclature

Composé C3: 2-(4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-en-1-yl)-1*H*-benzo[*d*]imidazole.

II.3.2. Mécanisme de la réaction

Après l'étape de formation de l'imine par condensation d'une des fonctions amine de l'OPDA avec le périllaldehyde, une autre attaque de la deuxième fonction amine se fait sur la carbone de l'imine engendrant la formation d'un cycle à cinq chaînons. La molécule formée subit une déhydrogénation spontanée donnant naissance au composé **C3** (figure 48).

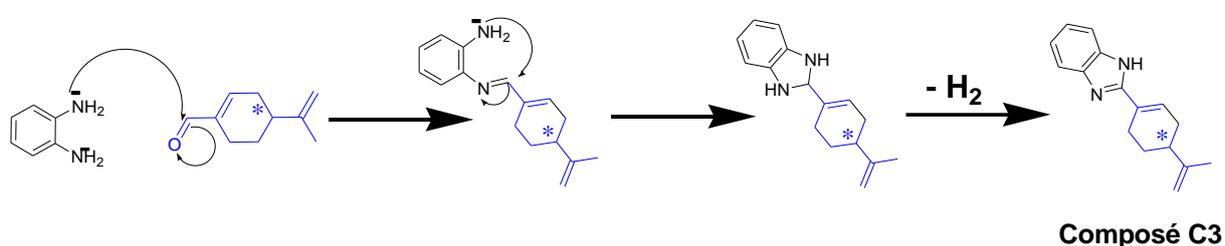


Figure 48. Schéma réactionnel proposé pour la formation des composés **C3**.

Le produit obtenu pour cette réaction précipite en formant des cristaux blancs. Une quantité 155 mg de solide a été obtenue pour un rendement de 65 %.

Les cristaux sont caractérisés par un point de fusion de 220–222°C, le pouvoir rotatoire spécifique de la molécule est égal à +98,5° cm³.dm⁻¹.g⁻¹.

II.3.3. SMRH

Sur le spectre de masse de la molécule **C3**, on observe le pic de l'ion moléculaire combiné avec un atome d'hydrogène [M+H]⁺ à m/z 239,1537 (figure A.10). Cela nous laisse suggérer de lui attribuer une formule brute de C₁₆H₁₈N₂, sachant que le calcul théorique pour la masse de [M+H]⁺ correspondant à cette formule nous fournit m/z 239,1548.

II.3.4. RMN H¹

Sur le spectre RMN H¹ du composé **C3** (figure A.11), on note l'absence des signaux correspondant aux groupements amines primaires NH₂ de l'OPDA, l'apparition d'un signal

(s 1H 1-NH) vers 12,31 ppm , et l'absence de protons sur le deuxième azote ce qui suppose que les deux atomes d'azote sont engagés dans la formation d'un hétérocycle.

En plus des signaux relatifs aux protons aromatiques de l'OPDA, qui sont identifiés par comparaison au spectre du réactif utilisé, on note l'apparition de nouveaux signaux des protons du périllalkyle et qui sont attribués comme suit :

δ (ppm)= 1,47-1,65 (m 1H H-5') 1,77 (s 3H 1''-CH₃) 1,89-1,99 (m 1H H-5') 2,07-2,49 (m 4H H-4' 2 x H-3' H-6') 2,75-2,86 (m 1H H-6') 4,55-5,00 (m 2H H-2'') 6,79 (d J4.0 1H H-2') .

II.3.5. RMN ¹³C

Sur le spectre RMN ¹³C (figure A1.2) du composé **C3**, on observe le signal de la jonction (C₂) vers 158,4 ppm. Comme on note aussi l'apparition des autres signaux des carbones du périllalkyle qui sont attribués comme suit:

δ (ppm) = 21,1 (1''-CH₃) 25,8 (C-6') 27,3 (C-5') 30,9 (C-3') 40,5 (C-4') 109,6 (C-2'') 128,8 (C-1') 129,2 (C-2') 149,2 (C-1'') .

II.3.6. RMN 2D HSQC

L'expérience de RMN 2D HSQC pour le composé **C3** a permis d'établir avec précision les corrélations des déplacements chimiques des protons à ceux de carbones auxquels ils sont attachés (figure A.13).

Les principales corrélations mises en évidence sur le spectre HSQC du composé **C3** sont représentées sur le tableau 16.

Tableau 16. Principales corrélations ¹H-¹³C observées sur le spectre HSQC du composé **C3**.

RMN ¹³ C		HSQC	
δ_C (ppm)	Carbone	δ_H (ppm)	Type de protons
26,8-27,3	C _{5'}	1,50-1,60	H-5'
21,1-21,4	C- <u>CH₃</u>	1,77-1,80	1''-CH ₃
26,8-27,3	C _{5'}	1,89-1,99	H-5'
30,5-30,9	C _{3'}	2,07-2,20	H-3'
40,1-40,5	C _{4'}	2,20-2,40	H-4'
30,5-30,9	C _{3'}	2,30-2,41	H-3'
25,8-25,8	C _{6'}	2,36-2,49	H-6'
109,5-110	C _{2''}	4,55-5,00	H-2''
128,8-129,2	C _{2'}	6,75-6,81	H-2'

121,13-121,4	C ₇	7,08-7,13	H-7
122,3-122,5	C ₅	7,14-7,19	H-5
111-111,2	C _{4'}	7,42-7,45	H-4
118,8-119,1	C ₆	7,56-7,59	H-6

II.3.7. RMN 2D HSMBC

Le spectre RMN 2D HSMBC du composé **C3** (figure A.14) permet de donner plus de confirmations concernant la structure proposée. Il révèle des corrélations du proton de l'azote N1 ($\delta=12,3$ ppm) avec les atomes de carbone qui l'entourent C_{7a} (135 ppm), C_{3a} (143,9 ppm), et C₂ (158,4 ppm). L'absence de corrélations avec d'autres atomes comme C₄, C₅, C_{1''} et C_{2''} confirme également que ces derniers sont loin de N1.

Quelques corrélations observées sur le spectre HMBC du composé **C3** sont résumées sur la figure 49.

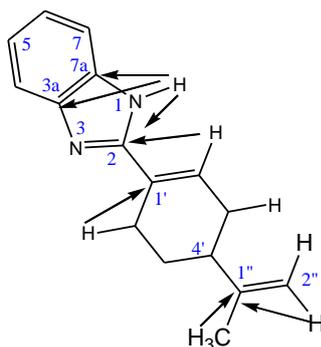


Figure 49. Principales corrélations observées sur le spectre HMBC du composé **C3**.

II.3.8. HPLC chirale

La réaction d'hémisynthèse du composé **C3** fait intervenir les deux fonctions amine de l'OPDA et la fonction C=O du périllaldéhyde, sans toucher aux autres atomes des deux moitiés combinées. Du point de vue stéréochimique, la présence d'un seul carbone asymétrique de configuration absolue (S) dans la moitié périllalkyle aboutira à la formation d'un seul énantiomère du composé **C3**.

Le résultat obtenu pour l'analyse par HPLC chirale du composé **C3** (figure 50), montre la présence d'un seul pic confirmant la formation d'un seul énantiomère et l'absence d'impuretés.

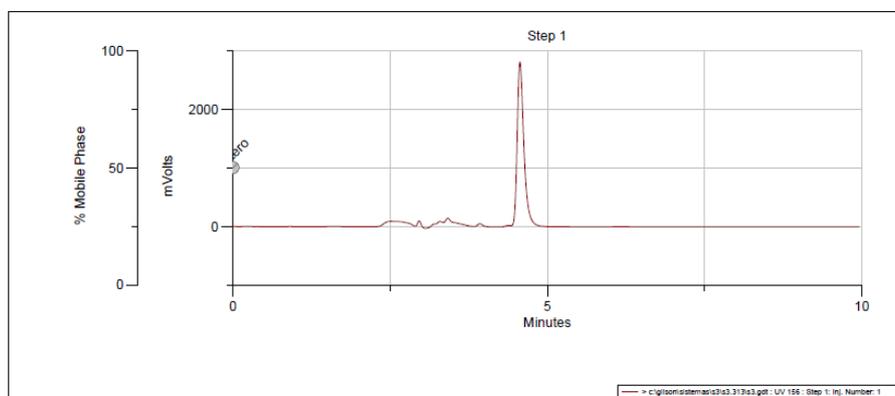


Figure 50. Chromatogramme HPLC chirale du composé **C3**.

II.3.9. DRX sur monocristal

L'analyse par DRX a montré que le composé **C3** cristallise dans le système orthorhombique, groupe $P2_12_12_1$. Son unité asymétrique est composée de deux molécules ayant la même configuration absolue. La différence est observée juste au niveau de la disposition et de la rotation des deux moitiés qui compose chaque molécule (la partie benzimidazole et la partie périllalkyle). L'unité moléculaire est stabilisée par de fortes liaisons hydrogènes intermoléculaires de type N-H-N.

Sur la figure 51 est représentée l'unité moléculaire présente dans la structure cristalline du composé **C3**. Pour des raisons de simplification cette dernière ne tient en compte que d'une seule molécule.

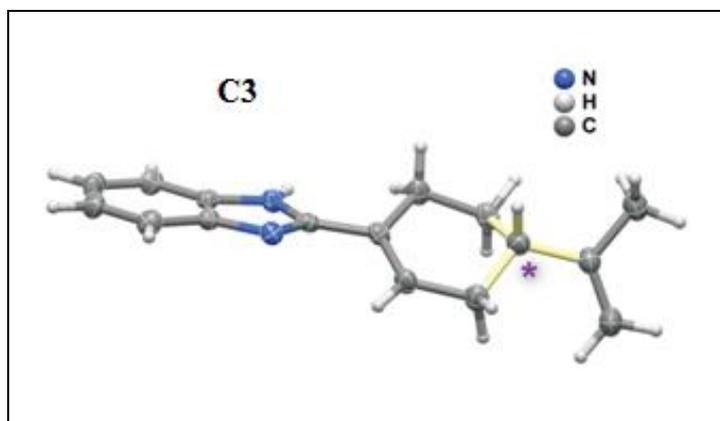


Figure 51. Représentation de l'unité moléculaire présente dans la structure cristalline du composé **C3**.

II.4. Le composé C4

II.4.1. Nomenclature

Composé C4 : 2-amino-3-(((*E*)-(4-(prop-1-en-2-yl)cyclohex-1-en-1-yl)methylene)amino)fumaronitrile.

II.4.2. Mécanisme de la réaction

La formation de la base de Schiff se fait via deux types de réactions : une addition nucléophile suivie d'une élimination. Un intermédiaire instable appelé carbinolamine est formé, au cours de la première étape du mécanisme, qui implique une réaction d'addition de l'amine sur l'aldéhyde. Ensuite, ce dernier perd une molécule d'eau menant ainsi à la formation d'une imine (figure 52).

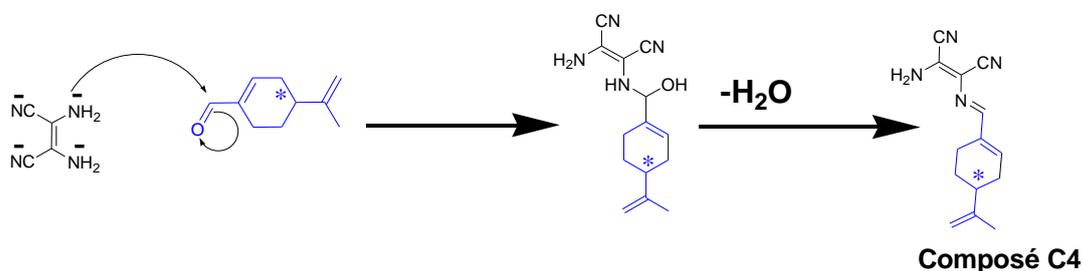


Figure 52. Schéma réactionnel proposé pour la formation du composé **C4**.

Le produit obtenu à la fin de cette réaction précipite et forme des cristaux marron. Une quantité de 197 mg de solide a été obtenue pour un rendement de 82 %. Les cristaux sont caractérisés par un point de fusion de 184–186 °C, le pouvoir rotatoire spécifique de la molécule est égal à +137,67 ° cm³.dm⁻¹.g⁻¹.

II.4.3. SMHR

On constate sur le spectre de masse du composé **C4** (figure A.15), obtenu en mode positif, le pic m/z à 241,1441 correspondant à l'adduit $[M+H]^+$. par conséquent, cela nous

laisse proposer de lui attribuer la formule brute $C_{14}H_{16}N_4$. Le calcul théorique de la masse de l'entité $[M+H]^+$ nous donne m/z 241,1453.

II.4.4. RMN 1H

Par comparaison au spectre du réactif de départ (maléonitrile), on observe sur le spectre RMN 1H du composé **C4** (figure A.16) un signal (s, 2H, 2-NH₂) résonnant vers 7,48 ppm, ce qui indique la disparition de la deuxième fonction amine et son engagement dans une liaison. On note également l'émergence d'un nouveau signal qui correspond au proton de la fonction imine, (s, 1H, H-1') vers 7,85 ppm.

Les nouveaux signaux relatifs à la moitié périllalkyle sont attribués comme suit :

δ (ppm) = 1,30-1,50 (m, 1H, H-5''), 1,73 (s, 3H, 1'''-CH₃), 1,77-1,89 (m, 1H, H-5''), 2,07-2,27 (m, 3H, H-4'', H-3'', H-6''), 2,39 (dd, J 14,9; 4,0 Hz, 1H, H-3''), 2,56-2,70 (m, 1H, H-6''), 4,66-4,79 (m, 2H, H-2'''), 6,56 (d, J 4,7, 1H, H-2'') .

II.4.5. RMN ^{13}C

Sur le spectre RMN ^{13}C du composé **C4** (figure A.17), on observe l'émergence d'un nouveau signal caractéristique de la jonction imine (C₁=N) vers 158,4 ppm. En outre l'apparition de nouveaux signaux relatifs à la moitié périllalkyle qui sont assignés comme suit:

δ (ppm) = 21,0 (1'''-CH₃), 23,7(C-6''), 26,8(C-5''), 31,8(C-3''), 40,7 (C-4''), 109,7 (C-2'''), 137,9 (C-1''), 142,6 (C-2''), 149,1 (C-1''')..

II.4.6. RMN 2D HSQC /DEPT-135

Pour la caractérisation par RMN 2D, nous avons opté pour la séquence HSQC-DEPT 135 (CH et CH₃ positifs, CH₂ négatifs). Cette variante RMN permet à la fois de faire les corrélations entre les hydrogènes et leurs porteurs et d'avoir des informations sur l'état d'hybridation de chaque carbone (figure A.18).

Les différentes corrélations HSQC observées pour le composé **C4** sont consignées sur le tableau 17.

Tableau 17. Principales corrélations ^1H - ^{13}C observées sur le spectre HSQC du composé **C4**.

RMN ^{13}C		HSQC	
δ_{C} (ppm)	Carbone	δ_{H} (ppm)	Type de protons
26,4-26,8	$\text{C}_{5''}$	1,35-1,50	H-5''
21-21,3	C-CH_3	1,67-1,73	$1'''-\text{CH}_3$
26,4-26,8	$\text{C}_{5''}$	1,77-1,85	H-5''
31,57-31,8	$\text{C}_{3''}$	2,07-2,2	H-3''
23,7-23,9	$\text{C}_{6''}$	2,07-2,27	H-6''
40,7-40,9	$\text{C}_{4''}$	2,07-2,29	H-4''
31,57-31,8	$\text{C}_{3''}$	2,3-2,39	H-3''
23,7-23,9	$\text{C}_{6''}$	2,56-2,66	H-6''
109,6-110	$\text{C}_{2'''}$	4,65-4,79m	H-2'''
142,5-143	$\text{C}_{2''}$	6,52-6,56	H-2''

II.4.7. RMN 2D HMBC

D'autres informations concernant le composé **C4** sont obtenues à l'aide de l'expérience HMBC (figure A.19). Les corrélations observées sur le RMN 2D (HMBC) qui ont permis d'établir les différentes connectivités dans la molécule sont résumées sur la figure 53.

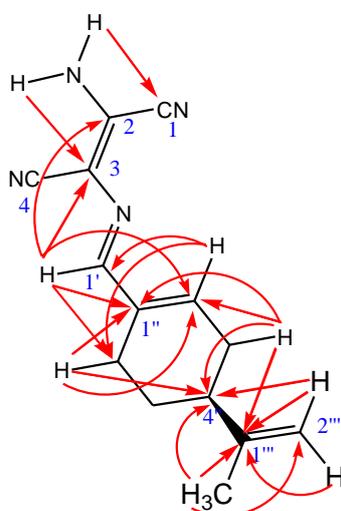


Figure 53. Principales corrélations HMBC observées dans le composé **C4**.

II.4.8. HPLC chirale

L'analyse par HPLC sur une colonne chirale, montre l'existence d'un pic unique sur le chromatogramme du composé **C4** (figure 54), cela confirme la formation d'un seul énantiomère et l'absence de toutes impuretés.

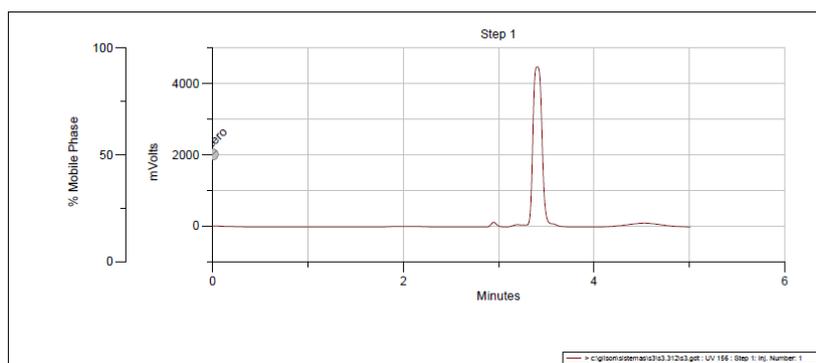


Figure 54. Chromatogramme obtenu en HPLC chirale pour le composé **C4**.

II.4.9. DRX sur monocristalline

Le composé **C4** cristallise dans un système monoclinique, groupe d'espace $P2_1$. Chaque unité est composée d'une seule molécule. Le carbone asymétrique du périllalkyle n'est pas affecté, il maintient sa configuration.

L'unité moléculaire est stabilisée par de fortes liaisons hydrogènes intramoléculaires qui se forment entre les groupements nitriles et le groupement amine. Sur la figure 55 est représentée l'unité moléculaire qui forme la structure cristalline du composé **C4**.

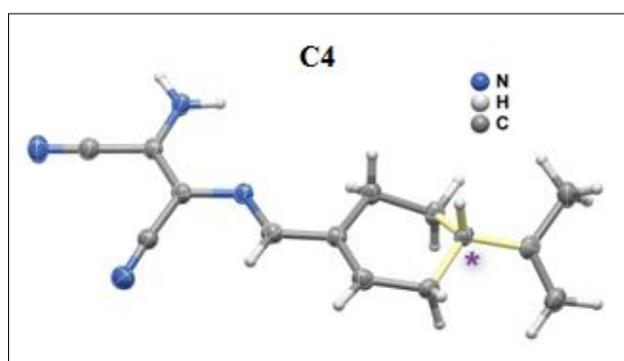


Figure 55. Représentation de l'unité moléculaire composant la structure cristalline du composé **C4**.

III. Résultats des activités biologiques

III.1. Activité cytotoxique

III.1.1. Activité des huiles essentielles d'*A. leucotrichus*

Les résultats de l'activité cytotoxique des HE de la plante *A. leucotrichus* sur des cellules cancéreuses Hep2 et RD est illustrée sur la figure 56. Cette dernière présente la viabilité des cellules cancéreuses Hep2 et RD après leur mise en culture pendant 24, 48 et 72h avec différentes concentrations de l'huile essentielle (500 ; 250 ; 125 ; 62,5 ; 31,25 ; 15,62, 7,81 µg/ml).

Les résultats montrent que l'huile essentielle de la plante *A. leucotrichus* a une activité cytotoxique dose-temps dépendante sur les lignées cellulaires Hep2, RD.

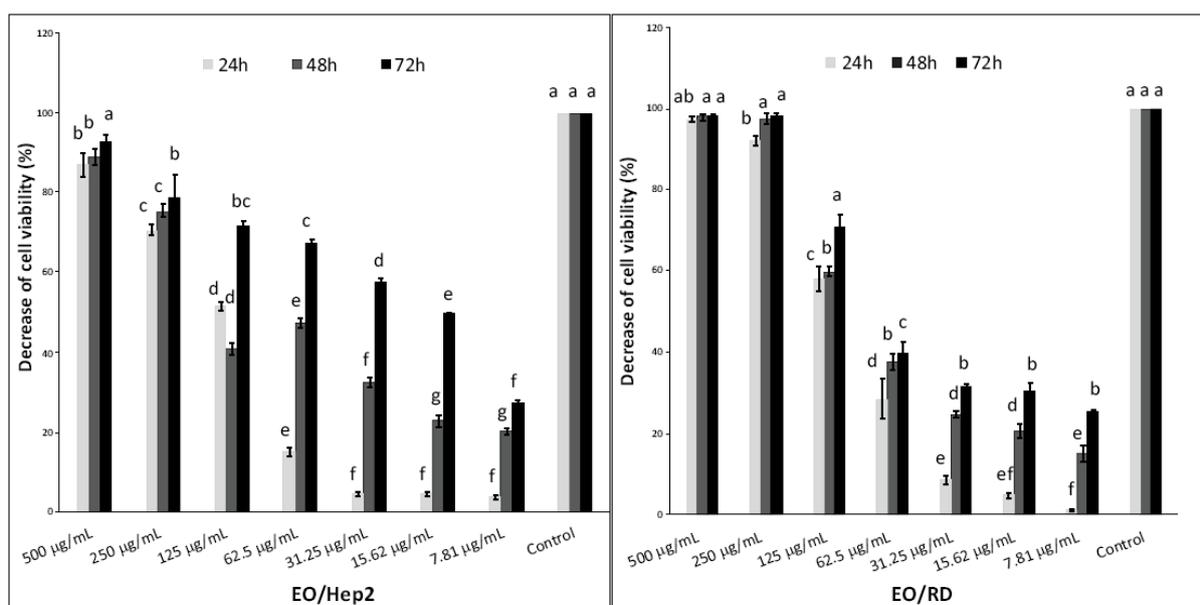


Figure 56. Evolution de l'activité cytotoxique des HE d'*A. leucotrichus*.

Pour les deux types de cellules, la viabilité diminue proportionnellement à la dose d'HE appliquée. La différence de viabilité est statistiquement significative à des concentrations égales ou supérieures à 62,5 µg/ml après 24h de traitement.

Après 48h d'incubation, la différence dans la viabilité est significative à des concentrations égales ou supérieure à 31,25 µg/ml pour les cellules Hep2. Dans le cas des cellules RD, la viabilité tend à se stabiliser à des concentrations supérieures à 31,25 µg/ml.

Comme attendu, le prolongement de la durée d'incubation pour 72h augmente significativement l'effet cytotoxique sur les cellules Hep2, et ce pour toutes les concentrations testées. Cependant, l'activité cytotoxique tend à se stabiliser autour des concentrations > 125 $\mu\text{g/ml}$ dans le cas des cellules RD. L'HE montre un meilleur effet sur la lignée Hep2. Les valeurs des CI_{50} obtenues sur les lignées Hep2 et RD, après 72h d'incubation, sont respectivement de $17,3 \pm 0,85$ et $110,4 \pm 1,17$ $\mu\text{g/ml}$.

Plusieurs recherches ont mis en évidence l'efficacité des huiles essentielles et de leurs composants chimiques en tant que source de nouveaux produits naturels bioactifs, y compris en matière de lutte contre le cancer. Par exemple, Hong *et al.* ont montré la cytotoxicité des HE d'*Alpinia coriandriodora* contre les lignées cellulaires de l'adénocarcinome du poumon A549 [280]. Dans une étude récente, Narayanank et collaborateurs ont rapporté que l'HE de *Citrus limetta risso* exerce des effets cytotoxiques envers la lignée tumorale mammaire MCF-7 [281]. En outre, les investigations de Nikolic *et al.* ont démontré les propriétés cytotoxiques des HE de diverses espèces de menthes (*M. piperita*, *M. pulegium*, etc) envers des lignées cancéreuses métastatiques de carcinome (HeLa), adénocarcinome (A549) et des cellules tumorales fibroblastes humaines (MRC-5) [282].

Concernant l'HE d'*A. leucotrichus*, Abu Zarga *et al.* ont rapporté que cette HE n'exerce aucune activité sur les lignées cellulaires cancéreuses MCF-7 et T47D. En revanche, Benchika *et al.* ont rapporté une faible activité anticancéreuse de l'huile sur la lignée cellulaire HCT116 ($\text{CI}_{50} = 72,6$ $\mu\text{g/ml}$) [65]. En effet, selon les critères du NCI (National Cancer Institute), pour un extrait, une valeur de CI_{50} comprise entre 0 et 20 $\mu\text{g/ml}$ est considérée comme fortement active, et modérément active s'i elle est comprise entre 21 et 200 $\mu\text{g/ml}$ [283]. Ainsi, l'huile essentielle d'*A. leucotrichus* retient particulièrement l'attention pour son effet sur la lignée Hep2.

De nombreux composés présents dans les HE sont à l'origine de leur propriétés antitumorales, ils appartiennent à diverses classes chimiques et peuvent porter de différentes fonctions (phénols, alcools, aldéhydes, cétones, hydrocarbures terpéniques, etc) [284]. L'activité de l'HE d'*A. leucotrichus* peut être liée à sa richesse en certains composés terpéniques bioactifs, essentiellement le perillaldehyde et le d-limonène.

L'activité anticancéreuse du périllaldehyde, le composé principal des huiles essentielles d'*A. leucotrichus*, a été prouvée à plusieurs reprises, en particulier envers les lignées cellulaires de type : MCF-7, K-562, PC-12, HL-60, BroTo, PC-3 [285-288]. En plus, le d-limonène a été rapporté d'être actif sur une large gamme de cellules cancéreuses comme : MCF-7, K-562, PC-12, A-549, HT-29-W1-38, CACO-2, BGC-823, HepG2, LNCaP, BW 5147, HL-60, LS174T, SH-SY5Y, MGC803, T24, etc [287, 289].

Les mécanismes impliqués par ces composés sont très complexes, ils peuvent agir à des niveaux structurels et moléculaires (modulation de la transcription), comme ils peuvent intervenir au niveau des voies métaboliques au sein de la cellule cancéreuse [284, 287, 289]. Cependant, la majorité des recherches ont été réalisées avec des molécules pures, obtenues à partir d'espèces aromatiques, et peu d'études ont détaillé le mécanisme par lequel une HE brute agit sur les cellules tumorales. Etant donné la grande complexité de la composition des huiles essentielles, des effets synergiques ou antagonistes entre les différents constituants sont possibles. Donc, les mécanismes physiologiques et moléculaires conduisant aux propriétés antitumorales des HE ne sont pas complètement élucidés.

Même si la majorité des recherches indiquent une toxicité sélective sur les cellules cancéreuses sans toucher aux cellules témoins, il y a également quelques huiles essentielles dont certains constituants peuvent entraîner la formation de divers cancers. C'est par exemple, le cas de plusieurs dérivés de phénylpropanoïdes comme le méthyl-eugénol, l'estragol et la β -asarone [290, 291]. Par conséquent, l'évaluation de la toxicité des HE in vivo revêt une grande importance et demeure indispensables.

III.1.2. Activité cytotoxique des Composés C1-4

De la même manière, nous avons évalué l'action des composés **C1-4** sur l'inhibition de la prolifération des lignées cellulaires Hep2 et RD à une série de concentrations de 6,25 ; 12 ; 25 ; 50 et 100 μ M pendant 24, 48 et 72h. Les résultats montrent que les composés **C1-4** exercent un effet cytotoxique dose-temps dépendant sur les lignées cellulaires Hep2, RD.

Parmi les molécules testées, les composés **C1** et **C2** ont montré les potentiels les plus intéressants pour inhiber la prolifération des cellules RD et Hep2.

Après 24h de traitement de la lignée cellulaire RD avec les diverses concentrations de **C1** et **C2**, la différence de la viabilité est statistiquement significative à des concentrations respectivement, de 25 µM et 12,5 µM, pour les deux composés.

La viabilité est considérablement différente à des concentrations autour de 50 µM et 12,5 µM pour **C1** et 12,5 µM pour **C2**, et ce après le prolongement du temps de traitement des cellules RD avec les deux composés pour 48h et 72h. (figure 57).

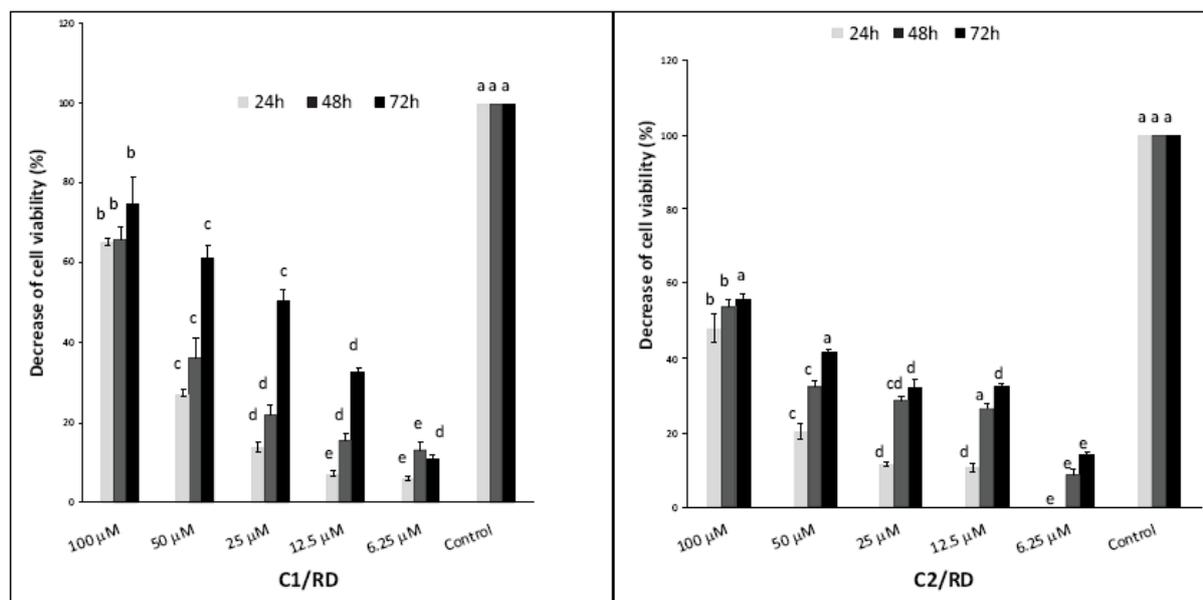


Figure 57. Evolution des activités cytotoxiques des composés **C1** et **C2** envers les lignées RD.

Un effet uniquement dose-dépendant a été observé pour **C1** à des concentrations > 25 µM. Il atteint sa valeur maximale moyenne à une concentration de 100 µM.

Les valeurs des CI_{50} (tableau 18) pour **C1** et **C2**, calculées après 72h d'incubation avec les cellules RD, sont respectivement de $15,96 \pm 1,99 \mu\text{M}$ et de $74,3 \pm 2,44 \mu\text{M}$.

Tableau 18. Valeurs des CI_{50} pour les composés **C1-4** envers les lignées Hep2 et RD.

Composé	CI_{50} (µM) après 72 h d'incubation	
	Hep2	RD
C 1	$39,48 \pm 0,7 \mu\text{M}$	$15,96 \pm 1,99 \mu\text{M}$
C 2	$48,82 \pm 1,33 \mu\text{M}$	$74,3 \pm 2,44 \mu\text{M}$
C 3	>100 µM	>100 µM
C 4	>100 µM	>100 µM

Après 24h de traitement de la lignée cellulaire Hep2 avec les diverses concentrations de **C1** et **C2**, la différence de la viabilité est statistiquement significative à des concentrations de 12,5 et 6,25 μM , pour les deux composés respectivement.

De manière générale, le prolongement du temps d'incubation de 48 à 72h en maintenant les mêmes concentrations de **C1** et **C2** diminue significativement la viabilité des cellules. Ainsi, les inhibitions ont atteint leurs valeurs critiques pour **C1** et **C2** sous la concentration de 100 μM (figure 58).

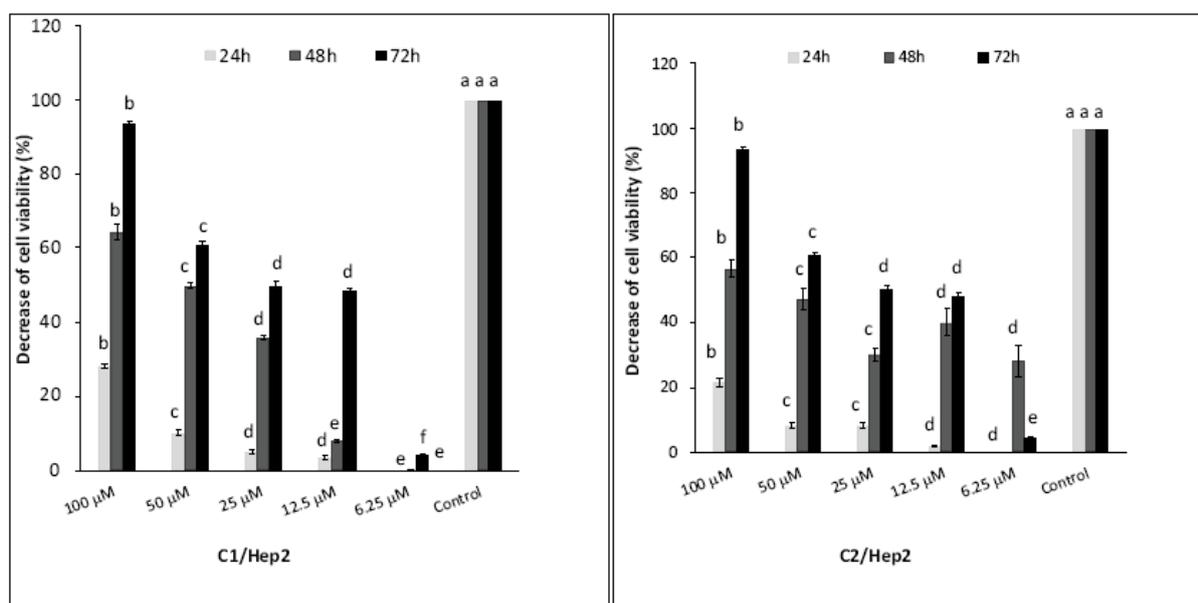


Figure 58. Evolution des activités cytotoxiques des composés **C1** et **C2** envers les lignées Hep2.

Les valeurs des CI_{50} pour **C1** et **C2**, calculées après 72h d'incubation avec les cellules Hep2 sont respectivement, de $39,48 \pm 0,7 \mu\text{M}$ et $48,82 \pm 1,33 \mu\text{M}$. Bien que les deux composés (**C1** et **C2**) appartiennent à la même classe chimique (benzodiazépines), les résultats montrent que les cellules RD et Hep2 sont plus sensibles à l'action de **C1** que de **C2**.

Les résultats sont accord avec littérature puisque il a été déjà rapporté qu'un substituant donneur d'électrons tel qu'un groupement méthyle, placé en position C_8 du cycle benzénique, diminue l'activité [292, 293]. Cela laisse supposer que l'hydrogène lié au C_8 , du cycle benzénique non substitué du composé **C1**, joue un rôle d'une grande importance dans les différentes interactions possibles qui bloquent la transduction du signal de la prolifération cellulaire.

Les composés **C3** et **C4** ont donné les activités les plus faibles contre les cellules Hep2 et RD avec des IC_{50} supérieures à 100 $\mu\text{g/ml}$. Comme le montre la figure 59, **C3** présente un effet cytotoxique concentration-dépendant contre les cellules RD.

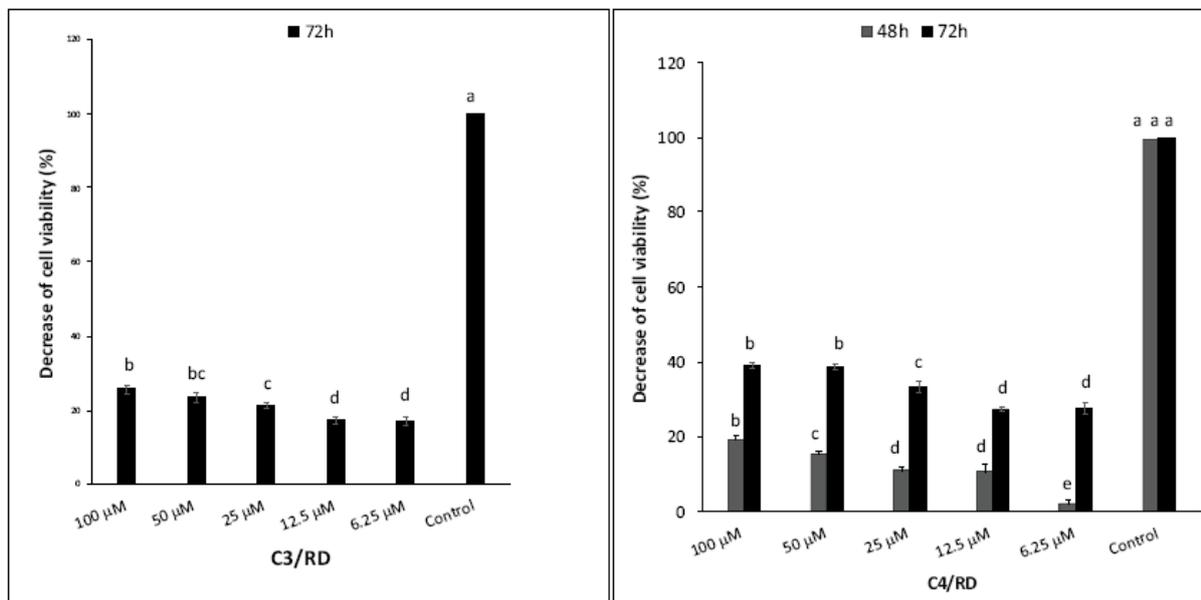


Figure 59. Evolution des activités cytotoxiques des composés **C3** et **C4** envers les lignées RD.

Après 72h de traitement de la lignée cellulaire RD avec les diverses concentrations de **C3**, la différence de la viabilité est statistiquement significative à des concentrations ≥ 25 μM . Cependant, **C4** inhibe les cellules RD de manière dose/temps dépendante. Après 48h et 72h d'incubation des cellules RD avec diverses doses de **C4**, la différence de viabilité est statistiquement significative à concentrations respectives de ≥ 25 μM et 12,5 μM . Il semble aussi que ces deux composés (**C3** et **C4**) n'exercent pas d'activités ou leurs activités envers les lignées Hep2 sont très faibles (négligeables).

De nombreuses études ont été consacrées à l'action antiproliférative des benzodiazépines envers diverses lignées représentant différents types de cancers humains. A titre d'exemple, de nouvelles structures 1,4-benzodiazépines ont été synthétisées et évaluées pour leurs capacités à inhiber prolifération des cellules cancéreuses de deux tumeurs humaines (cellules A-2058 et HeLa). Entre autres, trois composés se sont avérés actifs envers les cellules HeLa présentant des valeurs CI_{50} de $21,3 \pm 1,7$ μM , $29,3 \pm 0,6$ μM et $40,5 \pm 0,5$ μM . Les mêmes structures ont présenté des valeurs de CI_{50} de $61,5 \pm 7,9$; $28,9 \pm 1,5$ et $27,2 \pm 0,3$ envers la lignée A2058 [294].

Une autre étude a révélé le bon potentiel cytotoxique qu'exercent deux dérivés de benzodiazépines sur les lignées cancéreuses humaines de type : A-549, COLO 205, U-87 MG et IMR-32 avec des CI_{50} allant de $26,956 \pm 1,77$ à $43.043 \pm 2,31$ $\mu\text{g/ml}$ [295].

Dans une étude récente Yanqing Pang et collaborateurs ont rapporté la synthèse d'une série de nouvelles benzodiazépines qui a été évaluée pour son activité anticancéreuse. Parmi toutes les structures testées, un composé s'est distingué par son activité envers les cellules A-549 Hela, HepG2, HCT116 et MDA-MB231, montrant des CI_{50} respectivement de $5,82 \pm 0,3$; $8,3 \pm 0,5$; $12,6 \pm 0,5$; $8,9 \pm 0,3$ et $15,5 \pm 0,3$ [296].

L'activité des différents dérivés benzodiazépines est probablement à mettre en relation avec leur aptitude à mimer les coudes (tour β ou tour γ) dans les divers repliements de protéines [297, 298], ce qui leur attribue le pouvoir d'inhiber la croissance des cellules cancéreuses. Ces molécules peuvent aussi agir comme ligands de certains récepteurs tel que le récepteur périphérique des benzodiazépines (PBR) [294].

III.2. Activité antileishmaniale

III.2.1. Criblage primaire

Un premier criblage a été réalisé sur des cultures de *Leishmania major* en utilisant les composés **C1-4** à une concentration de 100 μM . Cependant, l'HE d'*A. leucotrichus* a été initialement testée à une concentration de 200 $\mu\text{g/ml}$. Les pourcentages d'inhibition, obtenus après 72h d'incubation, sont montrés sur le tableau 19.

Tableau 19. Résultats du criblage primaire pour l'activité antileishmaniale de l'HE et des composés **C1-4**.

Composé	C1	C2	C3	C4	HE
Concentration	100 μM	100 μM	100 μM	100 μM	200 $\mu\text{g/ml}$
Inhibition %	69,39 \pm 2,67	68,71 \pm 0,44	73,47 \pm 0,67	91,84 \pm 0,67	-

Les trois composés **C1-3** ont enregistré des taux d'inhibition inférieurs à 75% et l'HE d'*A. leucotrichus* s'est avérée non active envers les promastigotes. Le composé **C4** a attiré notre attention avec un taux d'inhibition de 91,84 \pm 0,67%. De ce fait, il a été retenu pour un

criblage secondaire et son activité sera évaluée sur les promastigotes de *L. major*. à des concentrations décroissantes.

III.2.2. Activité antileishmaniale du composé C4

Comme le montre la figure 60, **C4** montre un effet inhibiteur dose-dépendant contre les promastigotes de *L. major* quand des concentrations de 100 μM –7,5 μM sont appliquées. Le plus fort taux d'inhibition ($91,84 \pm 0,67\%$) a été enregistré à 100 μM . Il a été constaté que des concentrations de 60 et 30 μM de **C4** inhibent les promastigotes avec une différence significative de viabilité à des taux respectivement de $87,76 \pm 1,33\%$ et $67,35 \pm 3,11\%$.

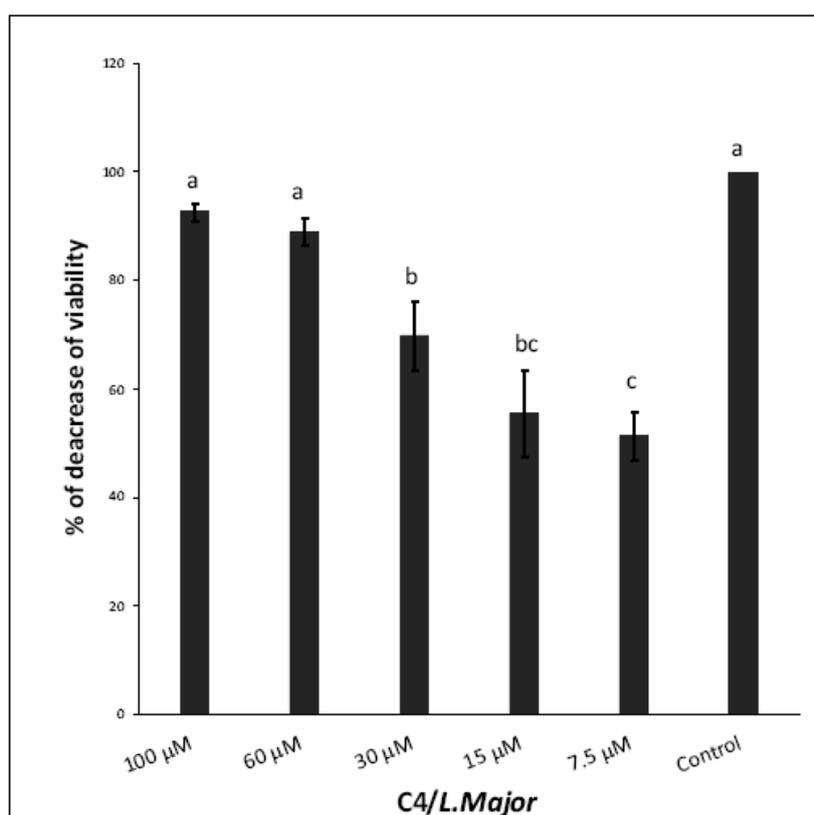


Figure 61. Evolution de L'activité antileishmaniale du composé **C4**.

En revanche, l'exposition des promastigotes aux concentrations de 15 et 7,5 μM de **C4** a montré un effet inhibiteur stable avec un taux autour de 49 %. La valeur de CI_{50} obtenue pour ce composé est de $8,00 \pm 1,37 \mu\text{M}$.

Le composé **C4** est très intéressant par son activité antileishmaniale, d'autres études sont nécessaires pour déterminer sa cytotoxicité et son indice de sélectivité.

La bonne capacité du composé **C4** à inhiber la croissance des parasites dépend probablement de la présence de deux unités à caractères différents dans sa structure. La partie lipophile ou liposoluble (le périllalkyle) qui facilite sa diffusion et sa pénétration à travers les membranes cellulaires. Cependant, la partie hydrophobe (maléonitrile) améliore les interactions et l'affinité des liaisons avec les récepteurs cellulaires [299, 300].

Au cours de ces dernières décennies, l'activité biologique des bases de Schiff a été largement explorée. En particulier, les scientifiques ont accordé une importance cruciale à leur activité antileishmaniale qui a été rapportée dans de nombreuses études.

Une série d'azométhines a été synthétisée par Pascal Rathelot *et al.* et testée contre les formes amastigotes de *L. infantum*. Comparés à leurs analogues de la même série, deux composés se sont avérés plus performants avec des valeurs CI_{50} de 12,4 μ M et 23 μ M [300].

Bernardino *et al.* ont rapporté la synthèse d'une nouvelle série de bases de Schiff. Les composés synthétisés ont été testés *in-vitro* sur trois espèces leishmania : *L. amazonensis*, *L. braziliensis*, et *L. infantum* (*L. chagasi* *syn.*). Parmi les composés testés, deux dérivés ont montré une forte inhibition (90% and 66%) de *L. amazonensis*, présentant des valeurs CI_{50} de 50 and 80 μ M [301].

Dans leur étude, Madkour et collaborateurs ont préparé puis évalué *in-vitro* l'activité de quelques nouveaux dérivés d'arylazométhines sur les promastigotes de *L. infantum*. Les résultats ont montré que les deux composés les plus actifs présentaient des valeurs d'inhibition de l'ordre 57% et 59% après 24h d'incubation [302].

VI. Résultats du docking moléculaire

Pour explorer les modes de liaison possibles pour les composés actifs et les sites catalytiques des protéines ciblées, et afin de mieux comprendre leurs aspects fonctionnel et structurel, nous avons procédé à un docking moléculaire. Les deux composés **C1**, **C2** ont été dockés vis-à-vis de la protéine Kinase humaine CK2, et la tyrosine kinase spécifique aux récepteurs du facteur de croissance épidermique EGFR. Le composé **C4** a été docké vis-à-vis de *L. major* ptéridine réductase (LmPtR1) et *L. major* méthionyl-ARNt synthétase (LmajMetRS).

VI.I. Docking des composés C1 et C2

La protéine kinase CK2 (*Caséine Kinase 2*) est une enzyme qui joue un rôle important dans de nombreux processus cellulaires, tels que la modulation de la transcription génétique, la stabilité des protéines et la réponse au stress cellulaire. CK2 est considérée comme une cible potentielle pour le traitement de maladies telles que le cancer et les troubles neuro-dégénératifs, car elle est impliquée dans la régulation de plusieurs voies de signalisation importantes pour ces maladies [303].

La tyrosine kinase spécifique aux récepteurs du facteur de croissance épidermique (EGFRK) est une enzyme intracellulaire qui est impliquée dans la transduction du signal du récepteur EGFR à l'intérieur de la cellule. Lorsqu'un ligand se lie à EGFR, cela peut entraîner la phosphorylation de la tyrosine kinase spécifique aux récepteurs EGFRK. Cette phosphorylation peut activer la tyrosine kinase et déclencher la cascade de signalisation intracellulaire menant à la stimulation de la croissance cellulaire. L'activation anormale de la tyrosine kinase spécifique aux récepteurs EGFR peut contribuer à la prolifération accrue des cellules tumorales dans certains types de cancers. C'est pourquoi l'inhibition de la tyrosine kinase spécifique aux récepteurs EGFR est visée dans le traitement de plusieurs cancers [304].

Les résultats générés pour les différentes interactions et fonctions du score protéine-ligand sont résumés dans le tableau 20.

Tableau 20. Valeurs des scores et autres paramètres obtenus pour le docking de **C1**, **C2** et gossypol envers CK2 et EFGk.

Protein	ligand	ΔG (Kcal/Mol)	RMSD (nm)	ki (μm)	H-binding interaction		Hydrophobic interaction	
					H-Donnor-H/H-Acceptor			
CK2	C1	-7.7	0.307	2.24	2 H-bonds Conventional H-Bond LYS260:HZ3 / C1:O Carbon H-Bond C1:C / ASP308:OD2	0.233 0.348	Alkyl/Alkyl LYS260 / C1 π -Alkyl/ π -Orbitals C1 / ARG306	0.519 0.447
	C2	-8.2	0.330	0.96	3 H-bonds LYS 260:HZ3 / C2:O C2:C / ASP 308:OD2 SER 311:HG:B / C2:O	0.192 0.336 0.296	Alkyl/Alkyl LYS 260/ C2:O C2:C / ARG 306 π -Alkyl/ π -Orbitals TYR 307 / C2:C C2 / ARG 306	0.513 0.411 0.497 0.441
	Gossypol (GSS)	-9.5	0.174	0.12	3 H-bonds TYR307:HN / GOSS:O ASP308:HN / GOSS:O GSS:H / ASP308:OD2	0.202 0.263 0.260	π -Alkyl/ π -Orbitals GSS - ARG278	0. 407
EGFK	C1	-8.3	0.318	0.81	1 H-bond C1:HN / ASP 831:OD2	0.209	π -Alkyl/ π -Orbitals PHE699 / C1 PHE699/ C1 C1 / VAL702 C1 / LEU820	0.422 0.517 0.447 0.525
	C2	-8.8	0.322	0.35	1 H-bond C2:HN / ASP 831:OD2	0.191	π - σ / π -Orbitals LEU820:CD1 / C2 Alkyl/Alkyl C2:C / LEU820 π -Alkyl/ π -Orbitals PHE699 / C2 PHE699 / C2:C C2 / VAL702 C2 / ALA719	0.382 0.541 0.471 0.459 0.472 0.542
-	Gossypol (GSS)	-9.8	0.159	0.064	3 H-bond MET769:HN - GSS:O GOSS:H - ASP831:OD2 GOSS:H - MET769:O	2.84 2.40 2.51	π -Alkyl/ π -Orbitals GOSS - VAL702 GOSS - LEU820 GOSS - VAL702 GOSS - ALA719	0.421 0.547 0.500 0.490

Le docking des composés synthétisés **C1**, **C2** et le gossypol (utilisé comme référence) sur les récepteurs CK2 et EGFK montre clairement une affinité significative. En effet, il montre l'existence d'une poche constituée de résidus dont certains interviennent dans les interactions avec l'ATP des protéines kinases, ce qui interfère avec leur activation et bloque le signal de transduction. Par conséquent, une inhibition de la prolifération et probablement l'induction de l'apoptose [301].

Le docking moléculaire des ligands **C1**, **C2** et gossypol sur CK2 a fourni des scores significatifs avec des valeurs respectives de $\Delta G = -7,7$; $-8,2$ et $-9,5$ kcal/mol. Comme il est montré sur les figures 61 et 62, de fortes liaisons hydrogènes engageant les groupements donneurs et accepteurs d'hydrogènes, ainsi que d'autres interactions hydrophobes contribuent à stabiliser les complexes formés.

Les figures 61.A-C révèlent que pour les deux ligands (**C1** et **C2**), les acides aminés Lys260 et Asp308 sont directement impliqués dans les liaisons hydrogènes. En outre, un autre résidu Ser311 (0.201nm) est engagé via un pont hydrogène avec **C2**. Les mêmes interactions sont observées dans le cas du gossypol qui compte une autre liaison supplémentaire avec le résidu Tyr307 (0.201 nm). Les complexes ligands/CK2 sont principalement stabilisés par des interactions hydrophobes de type alkyl-alkyle (engagées avec Lys260) et de type « stacking » consistant en liaison π - π (avec Arg306 et Arg278-gss).

De plus, pour **C2**, une interaction stérique est également observée entre le groupement alkyle (CH_3), à la position C_8 du cycle benzénique, et acides aminés Tyr307 et Arg306 (figure 61.B). Ces interactions permettent une meilleure implantation du ligand dans la poche hydrophobe du site catalytique de CK2. Ce qui se traduit par un meilleur score.

Le docking du gossypol sur CK2 (figure 61.C) montre que les principales interactions mises en jeu pour la formation du complexe gossypol-CK2, sont les liaisons hydrogènes avec les résidus Tyr307 et Asp308 ; une interaction électrostatique de type π -cation avec le résidu Arg278 et une autre de type π -anion avec le résidu Asp253. Une poche de fixation formée de fortes liaisons hydrogènes est établie entre ses groupements hydroxyles et le résidu hydrophile Asp308.

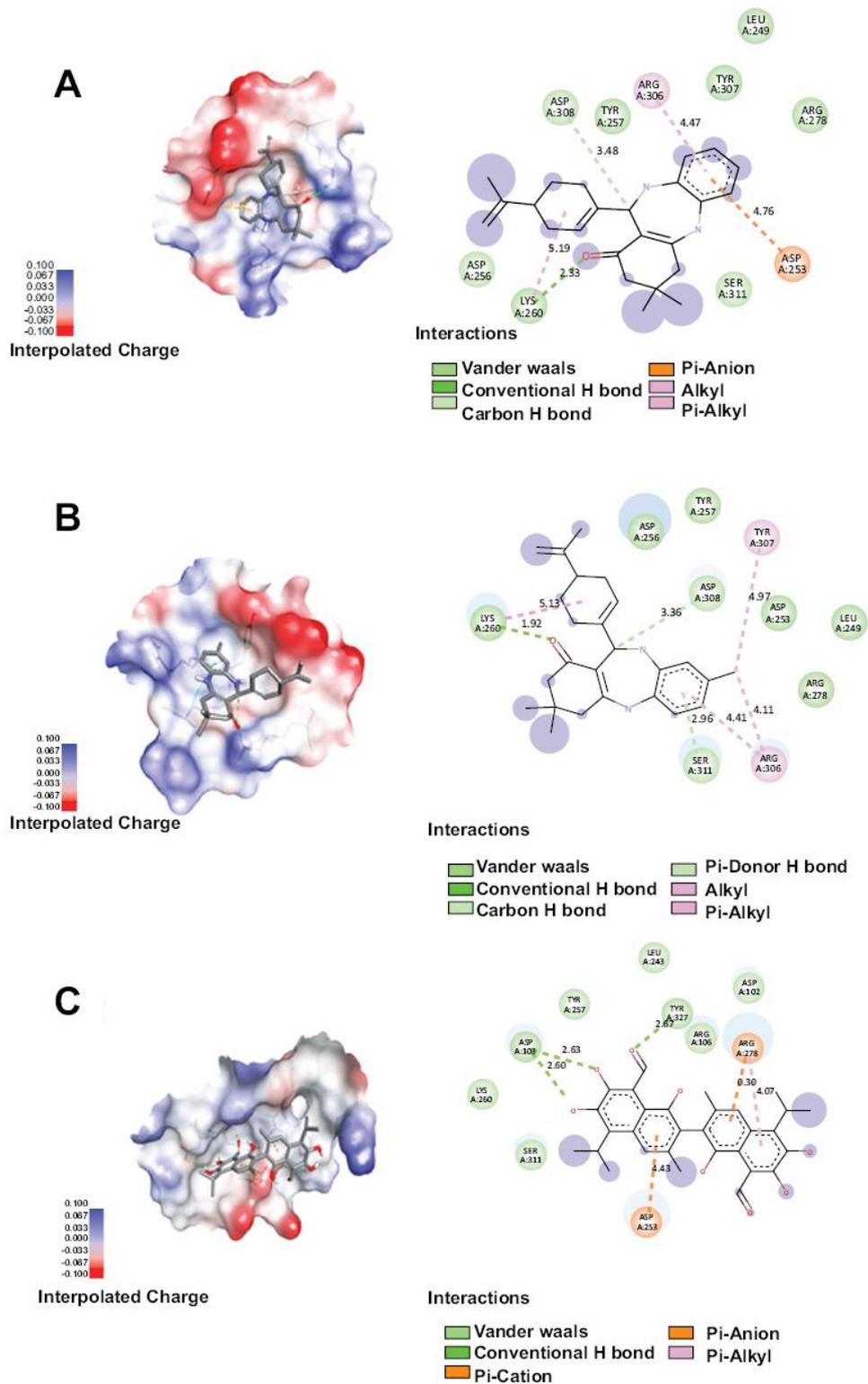


Figure 61. Interactions du récepteur de la protéine kinase humaine CK2 avec les ligands : (A) C1 /CK2 ; (B) C2/CK2; (C) GOSS/CK2.

Les interactions mises en jeu lors de la formation du complexe ligand –EGFK (figures 62.A-C), sont générées entre le domaine protéine kinase et les sites de phosphorylation des carboxy-terminaux du récepteur. Les ligands agissent au niveau de la poche qui lie l'ATP de l'EFGR. Les interactions sont établies par intermédiaire de liaisons hydrogènes engagées par les NH₂ terminaux du lobe N ou, via des liaisons hydrophobes des résidus appartenant à d'autres domaines kinases comme Phe699-Val702-Leu820 et Ala719.

Le groupement NH (atome 5) du cycle benzodiazépine forme une forte liaison hydrogène avec le résidu Asp831 à une distance de 0,209 nm dans le cas de **C1** et 0,191 nm dans le cas de **C2** (figures 62.A-B).

Les différents ligands, **C1**, **C2** et gossypol sont insérés dans des poches hydrophobes où plusieurs interactions hydrophobes (π -alkyle, π -sigma, alkyle/alkyle) participent à la stabilité des complexes formés, impliquant les résidus Phe699 et Val702, Leu820 et Ala719. Les chaînes latérales des acides aminés sont non polaires, ces derniers diffèrent surtout par leurs tailles et leurs formes qui donnent à l'un ou l'autre la capacité de s'insérer avec précision dans un espace particulier au cœur d'une protéine pour former une région hydrophobe.

Le meilleur score obtenu pour la molécule de référence (gossypol) est assigné à son caractère hydrophile qui lui permet d'interagir via d'autres liaisons hydrogènes engageant ses groupement hydroxyles. En outre, plusieurs interactions supplémentaires hydrophobes et électrostatiques sont observées pour cette molécule (figure 62.C).

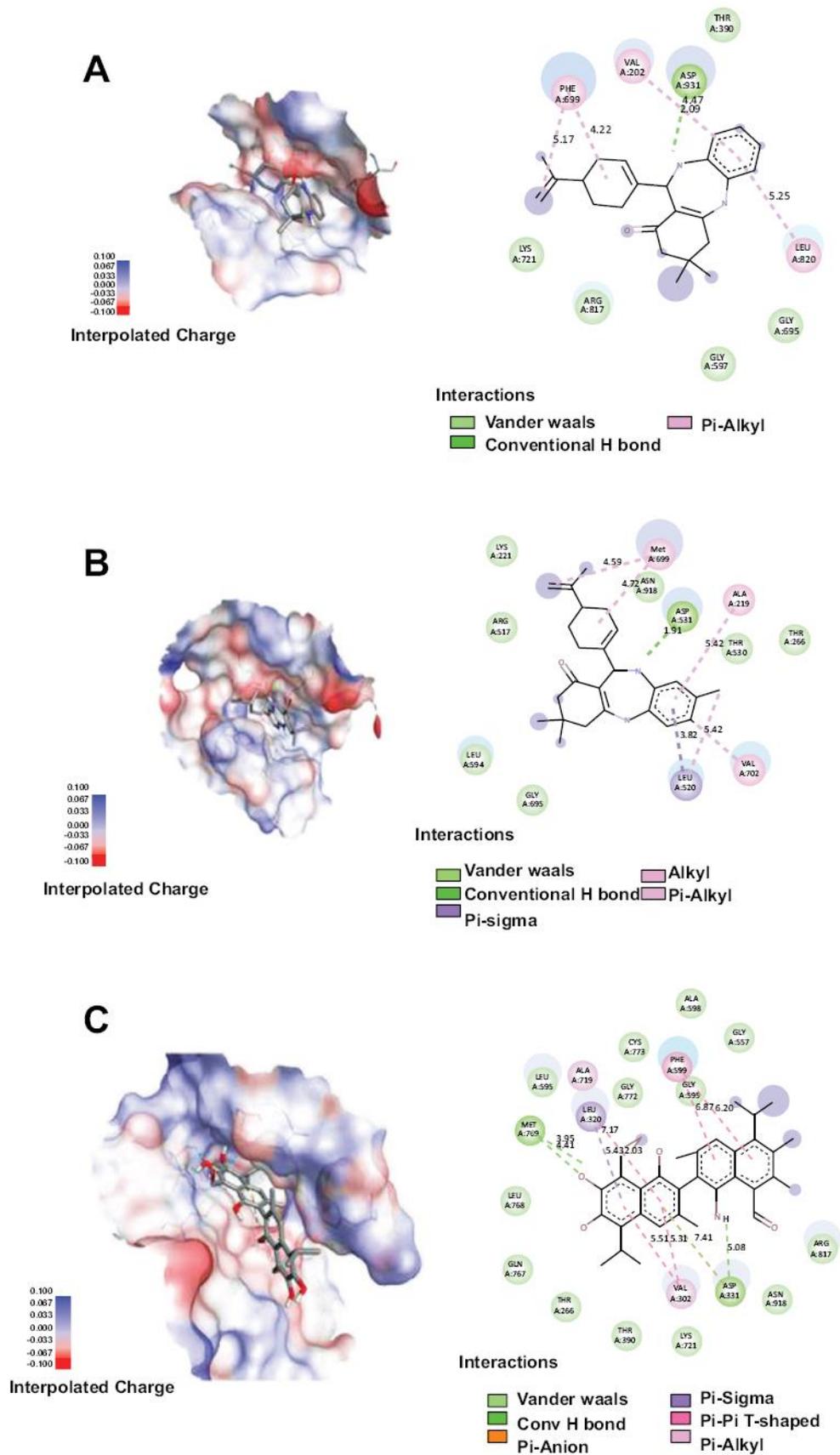


Figure 62. Interactions du récepteur EFGRK avec les ligands : (A) C1 /EGFK; (B) C2 /EGFK; (C) GOSS /EGFK.

VI.2. Docking du composé C4

La ptéridine réductase LmPtR1 est une protéine à courte chaîne appartenant à une famille de déshydrogénases réductases, elle est NADPH-dépendante [305]. L'expression de cette enzyme varie selon les phases de croissance chez le parasite leishmania, et son activité est plus élevée au stade promastigote qu'au stade amastigote [306].

L. major methionyl-tRNA synthetase (Lmaj-MetRS) est une ligase qui joue un rôle en catalysant l'aminocyclisation de la méthionyl-ARNt. Cette étape est essentielle à la traduction des ARN messagers en protéines parasitaires chez leishmania [307].

La figure 63.A montre une bonne incrustation du ligand **C4** dans le site catalytique pour former le complexe LmPtR1-C4. Les valeurs du RMSD et k_i sont respectivement de 0,251 nm et 0,579 μm , avec une énergie $\Delta G = -8,5$ Kcal/Mol (tableau 21). Cette valeur du score reflète une bonne affinité entre le ligand et son récepteur.

Tableau 21. Valeurs des scores et autres paramètres obtenus pour le docking de **C4** envers LmPtR1 et méthionyl-ARNt.

Protein	ligand	ΔG (Kcal/Mol)	RMSD (nm)	k_i (μm)	H-binding interaction H-Donnor-H/H-Acceptor		Hydrophobic interaction	
					Bonds	Distance (nm)	Bonds	Distance (nm)
<i>L. major</i> LmPtR1	C4	-8.5	0.251	0.579	4 H-bonds ARG 17: HH21 / C4 :N LYS 198: HZ1 / C4 :N C4 :H / SER 111:O C4 :H / SER 111 :O	0.218 0.287 0.258 0.299	π-Alkyl/π-Orbitals PHE113 / C4	0.431
<i>L. major</i> LmajMetRS	C4	-8.2	0.214	0.96	3 H-bonds TYR219:HN / C4:N LYS525:HZ1 / C4:N C4:H / ASP486:OD2	0.209 0.202 0.302	π-Alkyl/π-Orbitals TYR230/ C4:C HIS513/ C4 :C TRP516 / C4 :C	0.514 0.492 0.485

De fortes liaisons hydrogènes sont établies entre trois acides aminés du site actif de LmPtR1 et les différents hétéroatomes du ligand **C4**. Les deux groupements nitriles (accepteurs-H) du ligand **C4** sont respectivement engagés dans des interactions avec les résidus Arg17 et Lys198 (donneurs- H) du site actif, par voie de liaisons hydrogènes conventionnelles à des distances respectivement de 0,218 et 0,287 nm. Néanmoins, le

groupement amine (NH₂) du ligand **C4** est connecté au résidu Ser111 du site via deux liaisons hydrogènes (0,218 et 0,287 nm). De plus, une intéressante interaction hydrophobe π -alkyle est également établie entre le groupement périllalkyle du ligand **C4** et le résidu Phe113 (0,431 nm).

Ainsi, le complexe formé (LmPtR1-C4) est stabilisé par diverses interactions de Van der Waals (VDW), formées entre l'inhibiteur et les résidus d'acides aminés : Leu226, Leu188, Met183, Asp181, Ser117, Tyr194.

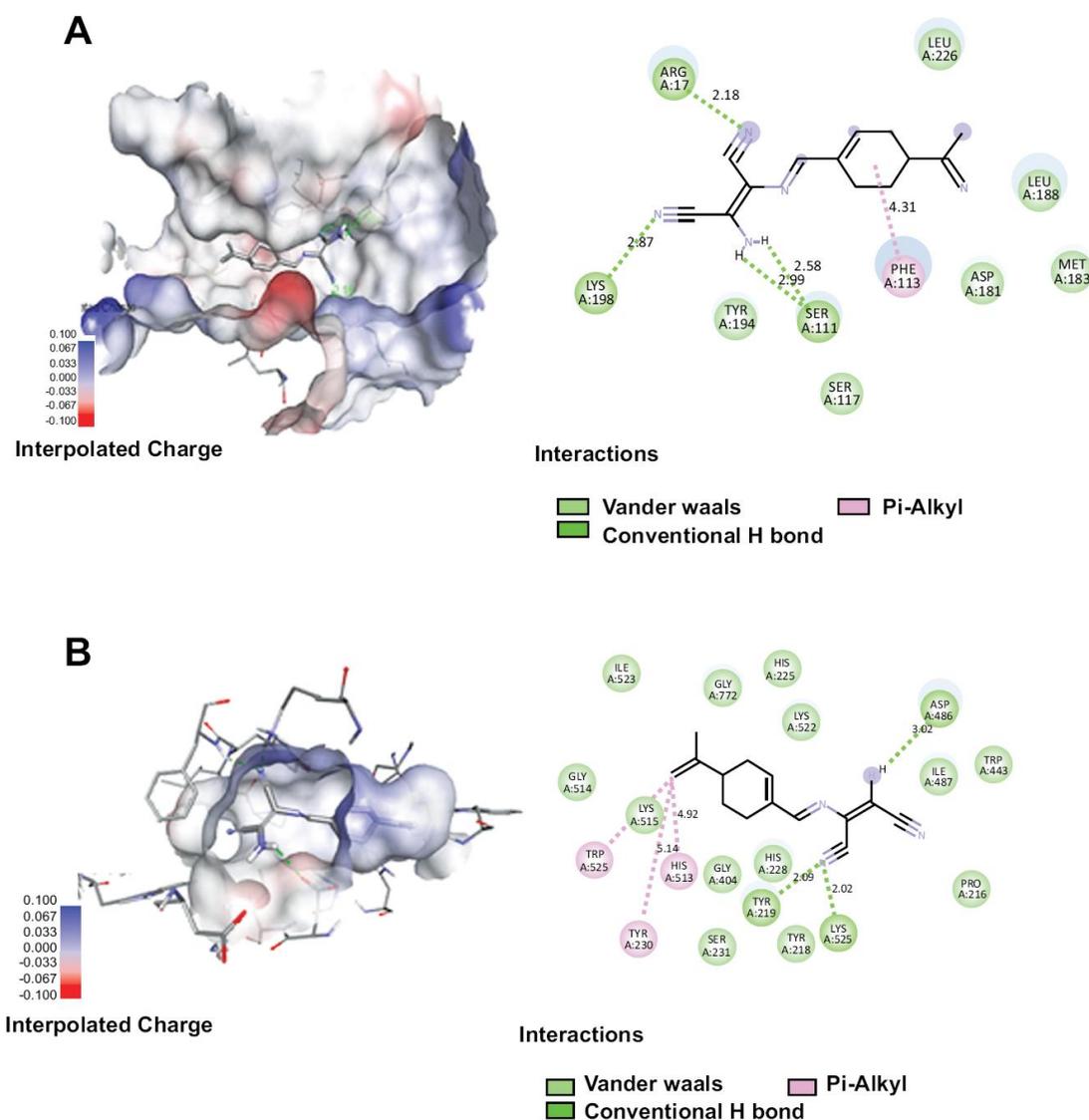


Figure 63. Interactions du récepteur de la protéine *L. major* avec le ligand **C4** : **A.** LmPtR1/C4 ; **B.** LmajMetRS/C4.

L'interaction du ligand **C4** avec LmajMetRS (figure 62.B) a montré un score significatif ($\Delta G = -8,2$ Kcal/Mol, RMSD= 0,2141 nm, et $k_i = 0,961$ μ m). En effet, lors de la pénétration du ligand **C4** à l'intérieur de la cavité catalytique, une poche de fixation constituée par des liaisons hydrogènes conventionnelles est établie entre la partie methionyl de la metAMP et ce dernier. En outre, le groupement nitrile du ligand **C4** est engagé dans des interactions par voie de liaisons hydrogènes avec les groupements amines des résidus Tyr219 (0,209 nm) et Lys525 (0,202 nm). Tandis que son groupement amine interagit via une liaison hydrogène avec le résidu Asp486 (0,302 nm).

Le groupement méthylène lié au cycle périllalkyle interagit par l'intermédiaire de liaisons hydrophobes de type π -alkyle avec les atomes d'oxygène des groupements carbonyles des résidus Trp516 (0,485 nm), Tyr230 (0,514 nm) et His513 (0,492 nm).

L'analyse de la structure du complexe ligand/récepteur, montre que la partie hydrophobe constituée de la chaîne latérale de la metAMP est enfouie dans une poche profonde formée par les résidus Pro216, Tyr218, His228, Trp443, Leu447 et Ile487.

Conclusion

Au cours de cette thèse nous avons réalisé un éco-séchage sur les fruits de la plante médicinale *Ammodaucus leucotrichus*. La modélisation des cinétiques de séchage a permis de déterminer le modèle qui présente la meilleure aptitude à prédire le comportement du séchage, et de déterminer pour la première fois, ses autres paramètres (diffusivité, énergie d'activation, etc).

L'évaluation de l'effet du séchage sur l'huile essentielle a révélé que, le traitement de la matrice à de hautes puissances (600W) permet de l'enrichir en composé majoritaire (le périllaldéhyde), ce qui fait d'elle une cible privilégiée pour la synthèse organique.

L'huile brute a été utilisée pour préparer, dans des conditions simples et douces, quatre nouvelles molécules chirales très recherchées en chimie médicinales.

L'évaluation des activités biologiques a révélé une bonne activité cytotoxique pour les deux benzodiazépines préparées (**C1 et C2**), envers les lignées Hep2 et RD, tandis que l'HE attire l'attention par son activité envers Hep2. En outre, la base de Schiff (**C4**) s'est distinguée par son puissante activité antileishmaniale.

Le docking moléculaire a suggéré que les interactions avec les différentes protéines telles que, la protéine Kinase humaine CK2, la tyrosine kinase spécifique aux récepteurs du facteur de croissance épidermique, la ptéridine réductase et la L. major méthionyl-ARNt synthétase pourraient être à l'origine de l'activité des substances testées.

Cette étude a également démontré que les huiles essentielles chémotypées peuvent constituer de nouveaux substrats pour la synthèse. Par conséquent, l'hybridation des molécules naturelles bioactives qui offre un outil puissant pour améliorer leurs propriétés thérapeutiques. L'efficacité de notre approche d'hémisynthèse a été confirmée sur la même plante [104] et sur une autre plante [308].

Nos principales perspectives sont l'élargissement de nos travaux sur d'autres plantes et la production d'une large gamme de molécules hétérocycliques hybrides telles que les dérivés des pyridones et pyranopyrazoles.

Références bibliographiques

1. Igwillo, UC., *et al.*, A review of opportunities and challenges in conservation and use of medicinal and aromatic plants in Nigeria. *Int J Adv Res*, 2019. **7**(4): p. 770-778.
2. Asigbaase, M., *et al.*, Conservation and economic benefits of medicinal plants: Insights from forest-fringe communities of Southwestern Ghana. *Trees For People*, 2023. **14**(1): p. 100462-10047.
3. Chen, S.L., *et al.*, Conservation and sustainable use of medicinal plants: problems, progress, and prospects. *Chin Med*, 2016. **11**(37): p. 1-10.
4. Nurhaslina, C.R., Andi Bacho, S. and Mustapa, A.N., Review on drying methods for herbal plants. *Mater Today Proc*, 2022. **63**(1): p. S122-S139.
5. Babu, A.K., *et al.*, Review of leaf drying: Mechanism and influencing parameters, drying methods, nutrient preservation, and mathematical models. *Renew Sustain Energy Rev*, 2018. **90**(1): p. 536-556.
6. Ziani, B.E.C., *et al.*, Detailed chemical composition and functional properties of *Ammodaucus leucotrichus* Cross. & Dur. and *Moringa oleifera* Lamarck. *J Funct Foods*, 2019. **53**(1): p. 237-247.
7. Abdi Bellau, M.L., *et al.* Nutrients and main secondary metabolites Characterizing Extracts and Essential Oil from Fruits of *Ammodaucus leucotrichus* Coss. & Dur. (Western Sahara). *Molecules*, 2022. **27**(15): p. 5003-5013.
8. Selama, G., *et al.*, Determination of the polyphenolic content of *Ammodaucus leucotrichus* Cosson and Durieu by liquid chromatography coupled with mass spectrometry and evaluation of the antioxidant and antiglycation properties. *J Sep Sci*, 2022. **45**(17): p. 3301-3309.
9. Alp, D. and Bulantekin, Ö., The microbiological quality of various foods dried by applying different drying methods: a review. *Eur Food Res Technol*, 2021. **247**(6): p. 1333-1343.
10. Jimoh, K.A., *et al.*, Recent advances in the drying process of grains. *Food Eng Rev*, 2023. **15**(3): p. 548-576.
11. Madoumier, M., *et al.*, Towards a holistic approach for multi-objective optimization of food processes: A critical review. *Trends Food Sci Technol*, 2019. **86**(1): p. 1-15.
12. Calín-Sánchez, Á., *et al.*, Comparison of traditional and novel drying Techniques and Its Effect on quality of fruits, vegetables and aromatic herbs. *Foods*, 2020. **9**(9): 1261.
13. Chen, Z. and Lamb, F.M., Investigation of boiling front during vacuum drying of wood. *Wood Fiber Sci*, 2001. **33**(4): p. 639-647.
14. Belwal, T., *et al.*, Effects of different drying techniques on the quality and bioactive compounds of plant-based products: a critical review on current trends. *Drying Technol*, 2022. **40**(8): p. 1539-1561.
15. Sallam, Y.I., *et al.*, Solar drying of whole mint plant under natural and forced convection. *J Adv Res*, 2015. **6**(2): p. 171-178.
16. Nieto Calvache, J.E., *et al.*, Obtention of dietary fibre enriched fractions from peach bagasse using ethanol pre-treatment and microwave drying. *LWT - Food Sci Technol*, 2015. **62**(2): p. 1169-1176.

17. Esfahani, J.A., Vahidhosseini, S.M., and Barati, E., Three-dimensional analytical solution for transport problem during convection drying using Green's function method (GFM). *Appl Therm Eng*, 2015. **85**(1): p. 264-277.
18. Zhu, F. and Hummer, G., Drying transition in the hydrophobic gate of the GLIC channel blocks ion conduction. *Biophys J*, 2012. **103**(2): p. 219-227.
19. Curet, S., Procédés de chauffage par micro-ondes : approches expérimentales et numériques des interactions avec les produits alimentaires. *Sci technol Aliments*, 2019. **2**(1): 1-50.
20. Plets, D., *et al.*, Exposure assessment of microwave ovens and impact on total exposure in WLANs. *Radiat Prot Dosimetry*, 2016. **168**(2): p. 212-22.
21. Chandrasekaran, S., Ramanathan, S., and Basak, T., Microwave food processing—A review. *Food Res Int*, 2013. **52**(1): p. 243-261.
22. Salazar-González, C., *et al.*, Recent studies related to microwave processing of fluid foods. *Food Bioprocess Technol*, 2012. **5**(1): p. 31-46.
23. Meda, V., Orsat V., and Raghavan V., 2 - Microwave heating and the dielectric properties of foods, in *The Microwave Processing of Foods (Second Edition)*, M. Regier, K. Knoerzer, and H. Schubert, 2017. Woodhead Publishing. p. 23-43.
24. Arjmandi, M., *et al.*, Microwave flow and conventional heating effects on the physicochemical properties, bioactive compounds and enzymatic activity of tomato puree. *J Sci Food Agric*, 2016. **97**(3): p. 984-990.
25. Yao, C., *et al.* The biological effects of compound microwave exposure with 2.8 GHz and 9.3 GHz on immune system: transcriptomic and proteomic analysis. *Cells*, 2022. **11**(23) : 3849.
26. Ndukwu, M.C., *et al.*, Progressive review of solar drying studies of agricultural products with exergoeconomics and econo-market participation aspect. *Clean Environ Syst*, 2023. **9**(1): p. 100120.
27. Deng, Z., *et al.*, A literature research on the drying quality of agricultural products with using solar drying technologies. *Sol Energy*, 2021. **229**(1): p. 69-83.
28. Kumar, M., *et al.*, Economically viable flower drying techniques to sustain flower industry amid COVID-19 pandemic. *Environ Dev Sustain*, 2023. **29**(1): p. 1-46.
29. Walker, C.E., Oven technologies, in reference module in food science, Wrigley, Elsevier. 2016.
30. Cen-Puc, M., *et al.*, A dedicated electric oven for characterization of thermoresistive polymer nanocomposites. *J Appl Res Technol*, 2016. **14**(4): p.268-277.
31. Patel, K.K. and Kar A., Heat pump assisted drying of agricultural produce-an overview. *J Food Sci Technol*, 2012. **49**(2): p. 142-160.
32. Nanvakenari, S., Movagharnejad K., and Latifi A., Modelling and experimental analysis of rice drying in new fluidized bed assisted hybrid infrared-microwave dryer. *Food Res Int*, 2022. **159**(1): p. 111617.
33. Rasane, P., Recent advances in conventional drying of foods: a review. *J Food Technol Pres*, 2017. **1**(1): p. 24-34.
34. Khaing Hnin, K., *et al.*, Emerging food drying technologies with energy-saving characteristics: A review. *Drying Technol*, 2019. **37**(12): p. 1-16.

35. Mühlbauer, W. and Müller J., Chapter 2.1 - Drying kinetics, in Drying Atlas, W. Mühlbauer and J. Müller, Woodhead Publishing. 2020, p. 53-61.
36. Popescu, M., *et al.* Mathematical modeling of thin-layer drying kinetics of tomato peels: influence of drying temperature on the energy requirements and extracts quality. *Foods*, 2023. **12**(20), P. 3883.
37. Ertekin, C. and Firat M.Z., A comprehensive review of thin-layer drying models used in agricultural products. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2017. **57**(4): p. 701-717.
38. Sadeghi, E., Haghighi Asl A., and. Movagharnjad K, Mathematical modelling of infrared-dried kiwifruit slices under natural and forced convection. *Food Sci Nutr*, 2019. **7**(11): p. 3589-3606.
39. Kaleta, A., *et al.*, Evaluation of drying models of apple (var. Ligol) dried in a fluidized bed dryer. *Energy Convers Manag*, 2013. **67**(1): p. 179-185.
40. Menglan She, *et al.*, Apiaceae (Umbelliferae), *Flora of China*, 2005. **14**(1): p. 1-205.
41. Spinozzi, E., *et al.*, Apiaceae essential oils and their constituents as insecticides against mosquitoes—A review. *Ind Crop Prod*, 2021. **171**(1): p. 113892.
42. Duran, A. and Doğan B., *Bilacunaria aksekiensis* (Apiaceae), a New species from South Anatolia, Turkey. *Ann Bot Fenn*, 2012. **48**(1): p. 361-367.
43. Ebadollahi, A., Plant essential oil from Apiaceae family as alternatives to conventional insecticides. *Ecol Balk*, 2013. **5**(1): p. 149-172.
44. Pimenov, M.G., *et al.*, Asia, the continent with the highest Umbelliferae biodiversity. *S Afr J Bot*, 2004. **70**(3): p. 417-419.
45. Pimenov, M. and Leonov M.V., The Asian Umbelliferae biodiversity database (ASIUM) with particular reference to South-West Asian taxa. *Turk J Bot*, 2004. **28**: p. 139-145.
46. Van Wyk, B.E., Tilney P.M., and Van Staden J., Diversity of Apiaceae in Africa. *S Afr J Bot*, 2004. **70**(3): p. 433-445.
47. Abu Zarga, M.H., *et al.*, Chemical composition, antimicrobial and antitumor activities of essential oil of *Ammodaucus leucotrichus* growing in Algeria. *J Biol Active Prod Nature*, 2013. **3**(3): p. 224-231.
48. Sayed-Ahmad, B., *et al.*, The Apiaceae: Ethnomedicinal family as source for industrial uses. *Ind Crop Prod*, 2017. **109**(1): p. 661-671.
49. Biabiany, M., H. Joseph, and Bourgeois P., Les épices, plantes à flaveur et médicinales: exemples de quelques espèces aromatiques de Guadeloupe. *Phytothérapie*, 2012. **10**(2): p. 92-99.
50. Knothe, G. and Steidley K.R., Composition of some Apiaceae seed oils includes phytochemicals, and mass spectrometry of fatty acid 2-methoxyethyl esters. *Eur J Lipid Sci Technol*, 2019. **121**(5): p. 1800386.
51. Machado, A.M., *et al.*, Chemical variability of the essential oils from two Portuguese Apiaceae: *Coriandrum sativum* L. and *Foeniculum vulgare* Mill. *Plants*, 2023. **12**(14): p. 2749.
52. Seneme, E.F., *et al.* Pharmacological and therapeutic potential of myristicin: A literature review. *Molecules*, 2021. **26**(19): p. 5914.

53. Wang, Y., *et al.*, Cytotoxic and antitumor effects of curzerene from *Curcuma longa*. *Planta Med*, 2017. **83**(1-02): p. 23-29.
54. Li, W., *et al.*, Isofuranodiene, the main volatile constituent of wild celery (*Smyrniololus atrum* L.), protects D-galactosamin/lipopolysaccharide-induced liver injury in rats. *Nat Prod Res*, 2015. **30**(10): p. 1162-1165.
55. Hotti, H. and H. Rischer, The killer of Socrates: Coniine and related alkaloids in the plant kingdom. *Molecules*, 2017. **22**(11): p. 1962.
56. Sousa, R.M.O.F., Cunha A.C., and. Fernandes-Ferreira M, The potential of Apiaceae species as sources of singular phytochemicals and plant-based pesticides. *Phytochemistry*, 2021. **187**(1): p. 112714.
57. Li, M., L. Wang, and Wei J., Apiaceae medicinal plants in China: A Review of traditional uses, phytochemistry, bolting and flowering (BF), and BF control methods. *Molecules*, 2023. **28**(11): p. 4384.
58. King, L.A., *et al.*, Identification of oenanthotoxin and related compounds in hemlock water dropwort poisoning. *Hum Toxicol*, 1985. **4**(4): p. 355-364.
59. Cyrille, C., *et al.*, Révision du genre *Ammodaucus* (Apiaceae) en Afrique du Nord. *Candollea*, 2021. **76**(2): p. 191-200.
60. Velasco-Negueruela, A., *et al.*, Analysis by gas chromatography–mass spectrometry of the volatiles from the fruits of *Ammodaucus leucotrichus* subsp. *leucotrichus* and subsp. *nanocarpus* grown in North Africa and the Canary Islands, respectively. *J Chromatogr A*, 2006. **1108**(2): p. 273-275.
61. Khaldi, A., *et al.*, Anti-mycotoxin Effect and antifungal properties of essential oil from *Ammodaucus leucotrichus* Coss. & Dur. on *Aspergillus flavus* and *Aspergillus ochraceus*. *J Essent Oil Bear Plants*, 2017. **20**(1): p. 36-44.
62. Halla, N., *et al.*, Chemical profile and bioactive properties of the essential oil isolated from *Ammodaucus leucotrichus* fruits growing in Sahara and its evaluation as a cosmeceutical ingredient. *Ind Crop Prod*, 2018. **119**(1): p. 249-254.
63. Jouad, H., *et al.*, Ethnobotanical survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes, cardiac and renal diseases in the North centre region of Morocco (Fez-Boulemane). *J Ethnopharmacol*, 2001. **77**(2-3): p. 175-82.
64. Dahmane, D., *et al.*, Chemical composition, antioxidant and antibacterial activities of the essential oils of medicinal plant *Ammodaucus leucotrichus* from Algeria. *J Essent Oil Res*, 2017. **29**(1): p. 48-55.
65. Benchikha, N., *et al.*, Chemical composition, antimicrobial, antioxidant and anticancer activities of essential oil from *Ammodaucus leucotrichus* Cosson & Durieu (Apiaceae) growing in South Algeria. *Bull Chem Soc Ethiop*, 2019. **33**(3): p. 541-549.
66. Gherraf, N., *et al.*, Chemical constituents and antimicrobial activity of essential oils of *Ammodaucus leucotrichus*. *Arab J Chem*, 2017. **10**(1): p. S2476-S2478.
67. Da Silva, M.H.L., Andrade E.H.A, and Maia J.G.S., The essential oil of *Pectis elongata* Kunth occurring in north Brazil. *Flavour Frag J*, 2005. **20**(5): p. 462-464.
68. Carslaw, N., A mechanistic study of limonene oxidation products and pathways following cleaning activities. *Atmos Environ*, 2013. **80**(1): p. 507-513.

69. Muckensturm, B., *et al.*, Ammolactone, a guaianolide from a medicinal plant, *Ammodaucus leucotrichus*. *Phytochemistry*, 1997. **44**(5): p. 907-910.
70. Es-Safi, I., *et al.*, Defatted hydroethanolic extract of *Ammodaucus leucotrichus* Cosson and Durieu seeds: antidiabetic and anti-inflammatory activities. *Appl Sci*, 2020. **10**(24): p. 9147.
71. Idm'hand, E., Msanda F., and Cherifi K., Medicinal uses, phytochemistry and pharmacology of *Ammodaucus leucotrichus*. *Clin Phytosci*, 2020. **6**(6): p. 1-8.
72. Teli, S., *et al.*, Synthetic aspects of 1,4- and 1,5-benzodiazepines using o-phenylenediamine: a study of past quinquennial. *RSC Adv*, 2023. **13**(6): p. 3694-3714.
73. Sanabria, E., *et al.*, Benzodiazepines: their use either as essential medicines or as toxic substances. *Toxics*, 2021. **9**(2): p.1-18.
74. Essassi, E.M., Rida M., and Ghayati L.H., Les 1,5-benzodiazepines: synthèses et reactivités. *Mor J Heterocycl Chem*, 2018. **17**(1): p. 42-82.
75. Pan, X.-Q., *et al.*, Ga(OTf)₃-promoted condensation reactions for 1,5-benzodiazepines and 1,5-benzothiazepines. *Tetrahedron Lett*, 2008. **49**(36): p. 5302-5308.
76. Du, Y., F. Tian, and Zhao W., [BPy]HSO₄ acidic ionic liquid as a novel, efficient, and environmentally benign catalyst for synthesis of 1,5-Benzodiazepines under Mild Conditions. *Synth Commun*, 2006. **36**(12): p. 1661-1669.
77. Sarda, S., *et al.*, Solvent-free one pot synthesis of benzo-(b)-1,4-diazepines using reusable sulfamic acid catalyst. *J Iran Chem Soc*, 2009. **6**(1): p. 477-482.
78. Yadav, J.S., *et al.*, InCl₃ -catalyzed stereoselective synthesis of optically pure 1,5-benzodiazepines. *Arkivoc*, 2005. **2005**(3): p. 221-227.
79. Vibhute, A.Y., *et al.*, Synthesis of series of 2-methyl-4-(substituted phenyl)-1,5-benzodiazepines and evaluation of antibacterial activity. *J Chem Pharm Res*, 2011. **3**(5):: p. 438-442.
80. Murai, K., *et al.*, One-pot three-component reaction providing 1,5-benzodiazepine derivatives. *Tetrahedron*, 2008. **64**(49): p. 11034-11040.
81. Jung, D.-I.C., Tae-won Kim, I.-S.P., Yun-young, Kim, You-Mi, Lee, Yong-Gyun Jung, and Doo-Hee., Synthesis of 1,5-Benzodiazepine Derivatives. *Synth. Commun*, 1999. **29**(11): p. 1441-1451.
82. Maiti, G., *et al.*, Terminal alkynes as keto-methyl equivalent toward one pot synthesis of 1,5-benzodiazepine derivatives under catalysis of Hg(OTf)₂. *Tetrahedron Lett*, 2012. **53**(12): p. 1460-1463.
83. Cortez, S., *et al.*, Anticancer activity and anti-inflammatory studies of 5-Aryl-1,4-benzodiazepine derivatives. *Anti-cancer Agents in Med Chem*, 2012. **12**(6): p. 611-618.
84. Tolu-Bolaji, O.O., *et al.*, A review on the chemistry and pharmacological properties of benzodiazepine motifs in drug design. *Arab J Basic Appl Sci*, 2022. **29**(1): p. 287-306.
85. Goldschen-Ohm, M.P. Benzodiazepine modulation of GABAA receptors: A mechanistic perspective. *Biomolecules*, 2022. **12**(12): p. 1784.
86. Guina, J. and Merrill B., Benzodiazepines I: Upping the care on downers: The evidence of risks, benefits and alternatives. *J Clin Med*, 2018. **7**(2): p.1-22.

87. Vineet Kumar, S., and Parle A., The intriguing benzimidazole: A review. *In J Pharm Sci Res*, 2019. **10**(4): p. 1540-1552.
88. Phillips, M.A., CCCXVII.—The formation of 2-substituted benzimidazoles. *J Chem Soc (Resumed)*, 1928(0): p. 2393-2399.
89. Saber, A., Sebbar N., and Essassi E.M., Synthese, reactivite et activites biologiques des derives du benzimidazole synthesis, reactivities and biological properties of benzimidazole derivatives. *Mor J Heterocycl Chem*, 2019. **18**(3): 1-50.
90. Van Allan, J.A., 2-Carboxymethylmercaptobenzimidazole and related compounds. *J Org Chem*, 1956. **21**(1): p. 24-27.
91. Simonov, A.M. and Anisimova V.A., Synthesis and transformation of 2-aminobenzimidazoles (review). *Chem Heterocyclic Compd*, 1979. **15**(7): p. 705-723.
92. Nannapaneni, D., *et al.*, Synthesis, characterization, and biological evaluation of benzimidazole derivatives as potential anxiolytics. *J Young Pharm*, 2010. **2**(3): p. 273-279.
93. Mohanazadeh, F., Nami N., and Hosseini S.S., Efficient synthesis of 2-arylamino-2-imidazolines and 2-aminobenzimidazoles with aminoiminomethane sulfonic acid derivatives. *Chin J Chem*, 2011. **29**(5): p. 1055-1058.
94. Wright, J.B., The chemistry of the benzimidazoles. *Chem Rev*, 1951. **48**(3): p. 397-541.
95. Bistrzycki, A. and Ulfers F., Ueber Diacyl-o-Diamine. II. *Ber Deutsch Chem Ges*, 1892. **25**(1): p. 1991-1995.
96. Smith, R.F. and Craig T.A., Amidrazones III. The synthesis and properties of 1,1,1-trimethyl-2-(N-phenylbenzimidoyl)hydrazinium hydroxide inner salt - a novel ylid. *Tetrahedron Lett*, 1973. **14**(40): p. 3941-3942.
97. Beyer, A., Reucher C.M., and Bolm C., Potassium hydroxide/dimethyl sulfoxide promoted intramolecular cyclization for the synthesis of benzimidazol-2-ones. *Org Lett*, 2011. **13**(11): p. 2876-2879.
98. Yang, D., *et al.*, A versatile method for the synthesis of benzimidazoles from o-nitroanilines and aldehydes in one Step via a reductive cyclization. *Synthesis*, 2005. **2005**(01): p. 47-56.
99. Kalidhar, U. and Kaur A., An overview on some benzimidazole and sulfonamide derivatives with anti- microbial activity. *Res J Pharm*, 2011. **2**(4): p. 1116-1135
100. Guru, M.M., Ali M.A., and Punniyamurthy T., Copper-mediated synthesis of substituted 2-Aryl-N-benzylbenzimidazoles and 2-Arylbenzoxazoles via C-H functionalization/C-N/C-O bond formation. *J Org Chem*, 2011. **76**(13): p. 5295-5308.
101. Roque, J.P.L., *et al.*, Dual photochemistry of benzimidazole. *J Org Chem*, 2023. **88**(5): p. 2884-2897.
102. Tahlan, S., Kumar, S., and Narasimhan B., antimicrobial potential of 1H-benzo[d]imidazole scaffold: a review. *BMC Chem*, 2019. **13**(18): p. 1-27.
103. Raczuk, E., *et al.*, Different schiff bases -Structure, importance and classification. *Molecules*, 2022. **27**(3): p. 787-811.
104. Khalfaoui, M., *et al.*, Hemi-synthesis, in-vitro and in-silico bioactivities of new chiral-Schiff bases and benzodiazepine derivatives from *Ammodaucus leucotrichus* (S)-perillaldehyde. *J Mol Struct*, 2021. **1241**(1): p. 130690.

105. Hassan, A.S., *et al.*, Exploring novel derivatives of isatin-based Schiff bases as multi-target agents: design, synthesis, in vitro biological evaluation, and in silico ADMET analysis with molecular modeling simulations. *RSC Adv*, 2023. **13**(14): p. 9281-9303.
106. Gnanaprakasam, B., Zhang J., and Milstein D., Direct synthesis of imines from alcohols and amines with liberation of H₂. *Angew Chem Int Ed Engl*, 2010. **49**(8): p. 1468-1471.
107. Blackburn, L. and Taylor R.J.K., *In situ* oxidation–imine formation–reduction routes from alcohols to amines. *Org Lett*, 2001. **3**(11): p. 1637-1639.
108. Orito, K., *et al.*, Dimerization of anilines and benzylamines with mercury(II) oxide-iodine reagent. *Tetrahedron*, 1998. **54**(29): p. 8403-8410.
109. Yi, C.S. and Lee D.W., Efficient dehydrogenation of amines and carbonyl compounds catalyzed by a tetranuclear ruthenium- μ -oxo- μ -hydroxo-hydride complex. *Organometallics*, 2009. **28**(4): p. 947-949.
110. Éll, A.H., *et al.*, Dehydrogenation of aromatic amines to imines via ruthenium-catalyzed hydrogen transfer. *Chem Commun*, 2002(10): p. 1144-1145.
111. Gu, X.-Q., *et al.*, Dehydrogenation of secondary amines to imines catalyzed by an iridium PCP pincer complex: initial aliphatic or direct amino dehydrogenation? *J Mol Catal A Chem*, 2002. **189**(1): p. 119-124.
112. Murahashi, S.-I., *et al.*, Aerobic ruthenium-catalyzed oxidative transformation of secondary amines to imines. *Synlett*, 2007. **2007**(11): p. 1675-1678.
113. Mokhnache, K., Karbab A., and Charef N., Schiff bases : classification and applications. *Mor J heterocycl Chem*, 2020. **19**(4): p.16-22.
114. Shah, *et al.*, Schiff bases of triethylenetetramine as corrosion inhibitors of zinc in hydrochloric acid. *Port Electroch Acta*, 2011. **29**: p. 101-113.
115. Behura, R., *et al.*, A Schiff base luminescent chemosensor for selective detection of Zn²⁺ in aqueous medium. *J Mol Struct*, 2022. **1264**(1): p. 133310.
116. Tsantis, S.T., *et al.*, Oligonuclear actinoid complexes with schiff bases as ligands-older achievements and recent progress. *Int J Mol Sci*, 2020. **21**(2): p.555.
117. Hamid, S.J. and Salih T., Design, synthesis, and anti-inflammatory activity of some coumarin schiff base derivatives: *in silico* and *in vitro* study. *Drug Des Devel Ther*, 2022. **14**(16): p. 2275-2288.
118. Murtaza, S., *et al.*, Synthesis and biological evaluation of schiff bases of 4-aminophenazone as an anti-inflammatory, analgesic and antipyretic agent. *J Saudi Chem Soc*, 2017. **22**(S1): p. S359-S372.
119. Maienfisch, P. and Hall R., The importance of fluorine in the life science industry. *CHIMIA Int J Chem*, 2004. **58**(3): p. 93-99.
120. Haridy, Y., *et al.*, Triassic cancer—Osteosarcoma in a 240-million-year-old stem-turtle. *JAMA Oncol*, 2019. **5**(3): p. 425-426.
121. Randolph-Quinney, P.S., *et al.*, Osteogenic tumour in Australopithecus sediba: Earliest hominin evidence for neoplastic disease. *S Afr J Sci*, 2016. **112**(7/8): p. 1-7.

122. Van Middendorp, J.J., Sanchez, G.M. and Burrige A.L., The Edwin Smith papyrus: a clinical reappraisal of the oldest known document on spinal injuries. *Eur Spine J*, 2010. **19**(11): p. 1815-23.
123. Lukong, K., Understanding breast cancer – The long and winding road. *BBA Clin*, 2017. **27**(7): p. 64-77.
124. Hassanpour, S.H. and Dehghani M., Review of cancer from perspective of molecular. *J Canc Res Pr*, 2017. **4**(4): p. 127-129.
125. Kanai, Y. and S. Hirohashi, Alterations of DNA methylation associated with abnormalities of DNA methyltransferases in human cancers during transition from a precancerous to a malignant state. *Carcinogenesis*, 2007. **28**(12): p. 2434-2442.
126. López-Lázaro, M., The migration ability of stem cells can explain the existence of cancer of unknown primary site. Rethinking metastasis. *Oncoscience*, 2015. **2**(5): p. 467-475.
127. Torres, P.A., *et al.*, Rhabdomyolysis: pathogenesis, diagnosis, and treatment. *Ochsner J*, 2015. **15**(1): p. 58-69.
128. Malik, M., Z. Sepehri, and Shah Z., Cancer: Disease caused by alteration of genes. *Int J Basic Sci Med*, 2016. **1**(2): p. 37-39.
129. Marck, V., Chapitre 2 - Pathologie, in manuel de techniques d'anatomo-cytopathologie, V. Marck, 2010, Elsevier Masson: Paris. p. 21-34.
130. García-Rodríguez, A., *et al.*, DNA damage and repair in human reproductive cells. *Int J Mol Sci*, 2018. **20**(1): p. 31-52.
131. Campbell, K.J. and Tait, S.W.G., Targeting BCL-2 regulated apoptosis in cancer. *Open Biol*, 2018. **8**(5): p. 180002.
132. Pihán, P., A., Carreras-Sureda, A. and Hetz, C., BCL-2 family: integrating stress responses at the ER to control cell demise. *Cell Death Differ*, 2017. **24**(9): p. 1478-1487.
133. Senoo, M., *et al.*, p63 and p73 are not required for the development and p53-dependent apoptosis of T cells. *Cancer Cell*, 2004. **6**(1): p. 85-89.
134. Ouarné, M., Pena ,A. and Franco C.A., From remodeling to quiescence: The transformation of the vascular network. *Cells Dev*, 2021. **168**(1): p. 203735.
135. Nong, B., *et al.*, Immune-related gene ANGPT1 is an adverse biomarker for endometrial carcinoma. *Transl Cancer Res*, 2021. **10**(6): p. 2962-2976.
136. Hubert, S. and. Abastado, J.-P .,The early steps of the metastatic process. *Med Sci*, 2014. **30**(4): p. 378-384.
137. Tomlinson, I., Sasieni, P. and Bodmer, W., How many mutations in a cancer? *Am J Pathol*, 2002. **160**(3): p. 755-8.
138. Tubiana, M., Généralités sur la cancérogenèse. *C R Biol*, 2008. **331**(2): p. 114-125.
139. Salk, J.J., Fox, E.J. and. Loeb, L.A., Mutational heterogeneity in human cancers: origin and consequences. *Annu Rev Pathol*, 2010. **5**(1): p. 51-75.
140. Monier, R., Aspects fondamentaux : mécanismes de cancérogenèse et relation dose–effet. *C R Acad Sci - III* , 2000. **323**(7): p. 603-610.
141. Pitot, H.C., The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer*, 1993. **72**(3S): p. 962-970.

142. Sistigu, A., *et al.*, Tuning cancer fate: Tumor microenvironment's role in cancer stem cell Quiescence and Reawakening. *Front Immunol*, 2020. **11**(1): p. 2166.
143. Gavalas, N.G., *et al.*, Angiogenesis-related pathways in the pathogenesis of ovarian cancer. *Int J Mol Sci*, 2013. **14**(8): p. 15885-909.
144. Chang, C.M., *et al.*, Biomarkers of tobacco exposure: Summary of an FDA-sponsored public workshop. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*, 2017. **26**(3): p. 291-302.
145. Parkin, D.M., The fraction of cancer attributable to lifestyle and environmental factors in the UK in 2010. *Br J Cancer*, 2011. **105**(2): p. S2-S5.
146. Seitz, H.K. and Stickel, F., Acetaldehyde as an underestimated risk factor for cancer development: role of genetics in ethanol metabolism. *Genes Nutr*, 2010. **5**(2): p. 121-128.
147. Petric, D., Known human carcinogens and the importance of toxicology in cancer research, *Sciences preprints*, 2021.
148. Malik, A., *et al.*, Occupational exposure to *Aspergillus* and aflatoxins among food-grain workers in India. *Int J Occup Environ Health*, 2014. **20**(3): p. 189-193.
149. Parsa, N., Environmental factors inducing human cancers. *Iran J Public Health*, 2012. **41**(11): p. 1-9.
150. Chen, T.-Y., *et al.*, Impact of cooking oil fume exposure and fume extractor use on lung cancer risk in non-smoking Han Chinese women. *Sci Rep*, 2020. **10**(1): p. 6774.
151. Trafiałek, J. and Kolanowski, W., Dietary exposure to meat-related carcinogenic substances: Is there a way to estimate the risk? *Int J Food Sci Nutr*, 2014. **65**(6): p. 774-7780.
152. Chen, T., N. Mei, and Fu, P.P., Genotoxicity of pyrrolizidine alkaloids. *J Appl Toxicol*, 2010. **30**(3): p. 183-96.
153. Vainio, H. and Wilbourn, J., Identification of carcinogens within the IARC monograph program. *Scand J Work Environ Health*, 1992. **18**(S1): p. 64-73.
154. Kumari, S., *et al.*, Unboxing the molecular modalities of mutagens in cancer. *Environ Sci Pollut Res*, 2022. **29**(41): p. 62111-62159.
155. Zur Hausen, H., Viruses in human cancers. *Science*, 1991. **254**(5035): p. 1167-1173.
156. Mostafa, M.H., Sheweita S.A., and O'Connor P.J., Relationship between schistosomiasis and bladder cancer. *Clin Microbiol Rev*, 1999. **12**(1): p. 97-111.
157. Ogorodova, L.M., *et al.*, Opisthorchiasis: an overlooked danger. *Plos Negl Trop Dis*, 2015. **9**(4): p. e0003563.
158. Mentis, A.-F.A., *et al.*, Helicobacter pylori infection and gastric cancer biology: tempering a double-edged sword. *Cell Mol Life Sci*, 2019. **76**(13): p. 2477-2486.
159. Key, T.J., *et al.*, Diet, nutrition, and cancer risk: what do we know and what is the way forward? *BMJ*, 2020. **5**(1): 368-376.
160. Haas, O.A., Primary immunodeficiency and cancer predisposition revisited: Embedding two closely related concepts into an integrative conceptual framework. *Front Immunol*, 2019. **9**(1): p. 3136.
161. Feunteun, J., Prédipositions génétiques aux cancers. *Bull Acad Nat Méd*, 2005. **189**(5): p. 797-800.

162. Kaaks, R., Plasma insuline, IGF-I et cancer du sein. *Gynécol Obstét & Fertil*, 2001. **29**(3): p. 185-191.
163. Pollak, M., Insulin, insulin-like growth factors and neoplasia. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab*, 2008. **22**(4): p. 625-638.
164. World Health Organization, . <https://www.who.int> , visité en avril 2024.
165. IARC, C.T.I. <https://gco.iarc.who.int/today>. **22.**, visité en avril 2024.
166. Le Pimpec-Barthes, F., *et al.*, Critères qualité de la résection chirurgicale et chirurgie d'épargne parenchymateuse: Quality criteria for lung cancer surgery and lung parenchymal preservation. *Rev Mal Respir Actual*, 2021. **13**(2, Supplement 1): p. 2S69-2S75.
167. Mehta, S.R., *et al.*, Radiotherapy: Basic Concepts and Recent Advances. *Med J Armed Forces India*, 2010. **66**(2): p. 158-162.
168. Coudert, P., Les chimiothérapies orales, une avancée dans le traitement des cancers. *Actual Pharm*, 2022. **61**(612): p. 23-26.
169. Da Silva, P., Bendjeddou L. and Meijer L., Search for natural substances with therapeutic activity: George R. Pettit. *Méd Sci*, 2014. **30**(3): p. 319-328.
170. Iqbal, J., *et al.*, Plant-derived anticancer agents: A green anticancer approach. *Asian Pac J Trop Biomed*, 2017. **7**(12): p. 1129-1150.
171. Newman, D.J. and Cragg G.M., Natural products as sources of new drugs over the nearly four decades from 01/1981 to 09/2019. *J Nat Prod*, 2020. **83**(3): p. 770-803.
172. Tilaoui, M., Ait Mouse H. and Ziyad A., Update and new insights on future cancer drug candidates from plant-based alkaloids. *Front pharmacol*, 2021. **12**(1): p. 719694.
173. Dehelean, C., *et al.*, plant-derived anticancer compounds as new perspectives in drug discovery and alternative therapy. *Molecules*, 2021. **26**(4): p. 1109.
174. Mann, S., *et al.*, A Review of leishmaniasis: Current knowledge and future directions. *Curr Trop Med Rep*, 2021. **8**(2): p. 121-132.
175. Torres-Guerrero, E., *et al.*, Leishmaniasis: a review. *F1000 Res (F1000 Faculty Rev)*, 2017. **6**(1): p.750-764.
176. Piscopo, T.V. and Mallia Azzopardi C., Leishmaniasis. *Postgrad Med J*, 2007. **83**(976): p. 649-657.
177. Praetorius, H. and Spring K., A physiological view of the primary cilium. *Annu Rev physiol*, 2005. **67**(1): p. 515-529.
178. Perdomo, D., Bonhivers M., and Robinson D.R., The trypanosome flagellar pocket collar and its ring forming protein—TbBILBO1. *Cells*, 2016. **5**(1): 9-26.
179. Steverding, D., The history of leishmaniasis. *Parasit Vectors*, 2017. **10**(82): p.1-10.
180. Rasmusson, B. and Descoteaux A., Contribution of electron and confocal microscopy in the study of leishmania–macrophage interactions. *Microsc Microanal*, 2004. **10**(5): p. 656-661.
181. Tsigankov, P., *et al.*, Regulation dynamics of leishmania differentiation: deconvoluting signals and identifying phosphorylation trends. *Mol Cell Proteomics*, 2014. **13**(7): p. 1787-99.

182. Martínez Lopez, M., *et al.*, Leishmania hijacks myeloid cells for immune escape. *Front Microbiol*, 2018. **9**(1): p 1-16.
183. Dedet, J.P., Leishmanies, leishmanioses : biologie, clinique et thérapeutique. EMC - *Mal infect*, 2009. **6**(1): p. 1-14.
184. Akhoundi, M., *et al.*, A historical overview of the classification, evolution, and dispersion of leishmania parasites and sandflies. *PLoS Negl Trop Dis*, 2016. **10**(3): p. e0004349.
185. Léger, N. and Depaquit J., Les phlébotomes et leur rôle dans la transmission des leishmanioses. *Revue Française des Laboratoires*, 2001. **2001**(338): p. 41-48.
186. Derghal, M., *et al.*, High-resolution melting analysis identifies reservoir hosts of zoonotic Leishmania parasites in Tunisia. *Parasit Vectors*, 2022. **12**(1): p. 1-15.
187. Dahal, P., *et al.*, Visceral leishmaniasis in pregnancy and vertical transmission: A systematic literature review on the therapeutic orphans. *PLoS Negl Trop Dis*, 2021. **15**(8): p. e0009650.
188. Klatt, S., *et al.*, Leishmania tarentolae: Taxonomic classification and its application as a promising biotechnological expression host. *PLoS Negl Trop Dis*, 2019. **13**(7): p. e0007424.
189. García-Castro, A., *et al.*, Humoral and cellular immune response in asymptomatic dogs with Visceral Leishmaniasis: A review. *Vaccines*, 2022. **10**(6): 974.
190. Ronet, C., Beverley S.M., and Fasel N., [Mucocutaneous leishmaniasis and an undesired passenger. *Med Sci (Paris)*, 2011. **27**(11): p. 1-6.
191. Medhavi, S. and Sumit S., Chapter 5:Visceral leishmaniasis: Asymptomatic facts, in leishmaniasis, C. Leonardo de Azevedo, Intech Open: Rijeka. 2021 .
192. Gitari, J.W., *et al.*, Leishmaniasis recidivans by leishmania tropica in Central Rift Valley region in Kenya. *Int J Infect Dis*, 2018. **74**(1): p. 109-116.
193. Scorza, B.M., Carvalho E.M., and Wilson M.E., Cutaneous manifestations of human and murine leishmaniasis. *Int J Mol Sci*, 2017. **18**(6): p. 1296.
194. Federica, D., *et al.*, Leishmaniasis recidivans in Ethiopia: cutaneous and mucocutaneous features. *J Infect Dev Ctries*, 2017. **11**(01): p. 106-110.
195. Sampaio, R.N.R., *et al.*, Successful treatment of diffuse cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania amazonensis*. *An Bra Dermatol*, 2021. **96**(5): p. 602-604.
196. Frikha, F., *et al.*, Leishmaniose cutanée diffuse récidivante et VIH : rechute ou syndrome de reconstitution immunitaire. *Ann Dermatol Vénéréol*, 2018. **145**(4S): p. A23-A24.
197. Marsden, P.D., Mucosal leishmaniasis (“espundia” Escomel, 1911). *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1986. **80**(6): p. 859-876.
198. Schwartz, T., *et al.*, Imported visceral leishmaniasis and immunosuppression in seven Norwegian patients. *Trop Dis Travel Med Vaccines*, 2019. **5**(1): p. 8-16.
199. Clem, A., A current perspective on leishmaniasis. *J Glob Infect Dis*, 2010. **2**(2): p. 124-126.
200. François Le Pont, *et al.*, Leishmanioses et Phlebotomes en Bolivie, P. orstom-inserm, 1992.
201. Organization, W.H., Global leishmaniasis surveillance: 2019–2020, a baseline for the 2030 roadmap – Surveillance mondiale de la leishmaniose: 2019-2020, une période de référence pour la feuille de route à l’horizon 2030. *Weekly Epidemiological Record*, 2021. **96**(35): p. 401-419.

202. Izri, A., *et al.*, Updates on geographical dispersion of *Leishmania* parasites causing cutaneous affections in Algeria. *Pathogens*, 2021. **10**(3): 256-267.
203. Ait-Oudhia, K., *et al.*, Canine *Leishmania* infantum enzymatic polymorphism: A review including 1023 strains of the Mediterranean area, with special reference to Algeria. *Acta Trop*, 2011. **118**(2): p. 80-86.
204. Belazzoug, S., Découverte d'un meriones shawi (rongeur, gerbillidé) naturellement infesté par *Leishmania* dans le nouveau foyer de leishmaniose cutanée de Ksar Chellala (Algérie). *Bull Soc Pathol Exot*, 1986. **79**(1): p. 630-633.
205. Boudrissa, A., *et al.*, Spread of *Leishmania* major to the north of Algeria. *Bull Soc Pathol Exot*, 2011. **105**(1): p. 30-35.
206. Ait-Oudhia, K., *et al.*, Increase in the prevalence of canine leishmaniasis in urban Algiers (Algeria) following the 2003 earthquake. *Ann Trop Med Parasitol*, 2009. **103**(8): p. 679-692.
207. Mansouri, R., *et al.* The first isoenzymatic characterizations of the *Leishmania* strains responsible for cutaneous leishmaniasis in the Area of Annaba (Eastern Algeria). *Open Conf Proc J*. 2012. **3**(2): p. 6-11.
208. Mihoubi, I., *et al.*, Cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania tropica* in Algeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 2008. **102**(11): p. 1157-1159.
209. Izri, A., *et al.*, Cutaneous leishmaniasis caused by *Leishmania killicki*, Algeria. *Emerg Infect Dis.*, 2014. **20**(3): p. 502-504.
210. Izri, M.A. and Belazzoug S., *Phlebotomus (Larroussius) perfiliewi* naturally infected with dermatotropic *Leishmania infantum* at Tenes, Algeria. *Trans R Soc Trop Med Hyg*, 1993. **87**(4): p. 399-399.
211. Benikhlef, R., *et al.*, Présence de *Leishmania infantum* MON-24 chez le chien. *Med Trop*, 2004. **64**(4): p. 42-46.
212. Bachi, F., Aspects épidémiologiques et cliniques des leishmanioses en Algérie. *Lett Infect*, 2006. **21**(1): p. 9-15.
213. Siala, E., Bouratbine A., and Aoun K., Mediterranean visceral leishmaniasis : update on biological diagnosis. *Tunis Med*, 2022. **100**(1): p. 13-26.
214. Adel, A., *et al.*, Epidemiology of visceral leishmaniasis in Algeria: An update. *Plos One*, 2014. **9**(6): p. e99207.
215. Benallal, K., *et al.*, Entomological investigation following the resurgence of human visceral leishmaniasis in Southern Algeria. *Acta Trop*, 2013. **128**(3): p. 518-521.
216. Buffet, P.A., *et al.*, Traitement des leishmanioses en France : Proposition d'un référentiel consensuel. *Presse Méd*, 2011. **40**(2): p. 173-184.
217. Madusanka, R.K., Silva H., and Karunaweera N.D., Treatment of cutaneous leishmaniasis and insights into species-specific responses: A narrative review. *Infect Dis Ther*, 2022. **11**(2): p. 695-711.
218. de Castro Oliveira, L.G., *et al.*, In Vitro effects of the neolignan 2,3-dihydrobenzofuran against *leishmania amazonensis*. *Basic Clin PharmacolToxicol*, 2017. **120**(1): p. 52-58.
219. Deiva, S., *et al.*, 2-furyl(phenyl)methanol isolated from *Atractilis gummifera* rhizome exhibits anti-leishmanial activity. *Fitoterapia*, 2020. **140**(1): p. 104420.

220. Ishigami, S.-T., *et al.*, Cristaxenicin A, an antiprotozoal xenicane diterpenoid from the deep sea gorgonian *Acanthoprimnoa cristata*. *J Org Chem*, 2012. **77**(23): p. 10962-10966.
221. Silva, L.G., *et al.*, Calanolides E1 and E2, two related coumarins from *Calophyllum brasiliense* Cambess. (Clusiaceae), displayed in vitro activity against amastigote forms of *Trypanosoma cruzi* and *Leishmania infantum*. *Nat Prod Res*, 2021. **35**(23): p. 5373-5377.
222. Cartuche, L., *et al.*, Antikinetoplastid activity of indolocarbazoles from *Streptomyces sanyensis*. *Biomolecules*, 2020. **10**(4): p. 644-657.
223. Evans, K.J. and Kedzierski L., Development of vaccines against visceral leishmaniasis. *J Trop Med*, 2012. **2012**(1): p. 892817.
224. Moafi, M., *et al.*, Leishmania vaccines entered in clinical trials: A review of literature. *Int J Prev Med*, 2019. **10**(1): p.85-95.
225. Khan, K.H., DNA vaccines: roles against diseases. *Germes*, 2013. **3**(1): p. 26-35.
226. Celia, J., *et al.*, Drying kinetics of cinnamon (*Cinnamomum zeylanicum* J. Presl) leaves: effects on individual volatile compounds and external color. *J Essent Oil Res*, 2023. **35**(2): p. 1-11.
227. Darvishi, H., *et al.*, Study of the drying kinetics of pepper. *J Saudi Soc Agricl Sci*, 2014. **13**(2): p. 130-138.
228. Mendez Giraldez, R., *et al.*, Assessment of CAPRI predictions in rounds 3-5 shows progress in docking procedures. *Proteins*, 2005. **60**(2): p. 150-69.
229. Gohlke, H. and Klebe G., Approaches to the description and prediction of the binding affinity of small-molecule ligands to macromolecular receptors. *Angew Chem Internat Engl*, 2002. **41**(15): p. 2644-2676.
230. Research Collaboratory for Structural Bioinformatics: Protein DATA BANK., (<http://www.rcsb.org/pdb/>). visité en Avril 2024.
231. Kalsi, B.S., *et al.*, Microwave drying modelling of *Stevia rebaudiana* leaves using artificial neural network and Its effect on color and biochemical attributes. *J Food Qual*, 2023. **2023**(1): p. 2811491.
232. Alibas, I., Zia M.P., and Yılmaz A., The effect of drying methods on color and chlorophyll content of parsley leaves. *Turk J Agric - Food Sci Technol*, 2019. **7**(6): p. 919-926.
233. Khan, M., *et al.*, Microwave assisted drying and extraction technique; kinetic modelling, energy consumption and influence on antioxidant compounds of fenugreek leaves. *Food Sci Technol*, 2021. **42**(1): p. -e56012-e56020
234. Alibas, I. and Kacar O., Microwave drying kinetics, hypericin content, effective moisture diffusivity and activation energy of *Hypericum perforatum* L. *J Essent Oil Bear Plants*, 2016. **19**(2): p. 454-465.
235. Yılmaz, A. and Alibas I., Determination of microwave and convective drying characteristics of coriander leaves. *J Biol Environ Sci*, 2017. **11**(32): p. 75-85.
236. Ali, A., Chua B.L. and Chow Y.H., The influence of continuous and periodic microwave drying on rosemary: drying and temperature kinetics. *J Phys: Confe Ser*, 2021. **2120**(1): p. 012036.

237. Simha, P., Mathew M. and Ganesapillai M., Empirical modeling of drying kinetics and microwave assisted extraction of bioactive compounds from *Adathoda vasica* and *Cymbopogon citratus*. *Alex Eng J*, 2016. **55**(1): p. 141-150.
238. Küçük., H., Akbulut. U. and Midilli. A., Single-layer drying modeling of pumpkin (*Cucurbita maxima*). *Turkish J Electromec Energy*, 2022. **22**(3): p. 110-119.
239. Moreira, R.V., *et al.*, Drying kinetics of peeled coffee submitted to different temperatures and relative humidity of the air of drying after partial drying. *Eng Agric*, 2020. **28**(1): p. 460-476.
240. Álvarez, S., *et al.*, Drying dynamics of meat highlighting areas of relevance to dry-aging of beef. *Comp Rev Food Sci Food Saf*, 2021. **20**(6): p. 5370-5392.
241. Pathare, P.B. and Sharma G.P., Effective moisture diffusivity of onion slices undergoing infrared convective drying. *Biosyst Eng*, 2006. **93**(3): p. 285-291.
242. Boateng, I., *et al.*, Effect of pulsed-vacuum, hot-air, infrared, and freeze-drying on drying kinetics, energy efficiency, and physicochemical properties of *Ginkgo biloba* L. seed. *J Food Process Eng*, 2021. **44**(4): p. e-13642-e13655.
243. Altay, K., Hayaloglu A.A. and Dirim, S.N., Determination of the drying kinetics and energy efficiency of purple basil (*Ocimum basilicum* L.) leaves using different drying methods. *Heat Mass Transfer*, 2019. **55**(8): p. 2173-2184.
244. Ahmed, T.H., Drying some medicinal and aromatic plants by microwave. *Misr J. Ag. Eng.*, 2018. **35**(3): p. 953 - 974.
245. Wang, Z., *et al.*, Mathematical modeling on hot air drying of thin layer apple pomace. *Food Res Int*, 2007. **40**(1): p. 39-46.
246. Guemouni, S., *et al.*, Convective and microwave drying kinetics and modeling of tomato slices, energy consumption, and efficiency. *J Food Process Eng*, 2022. **45**(3):e14100-e14113
247. Celma, A.R., Cuadros F., and López-Rodríguez F., Convective drying characteristics of sludge from treatment plants in tomato processing industries. *Food Bioprod Process*, 2012. **90**(2): p. 224-234.
248. Sarimeseli, A., Microwave drying characteristics of coriander (*Coriandrum sativum* L.) leaves. *Energy Convers Manag*, 2011. **52**(2): p. 1449-1453.
249. Khokha, M., *et al.*, Modeling of drying kinetics and comparison of two processes forced convection drying and microwave drying of celery leaves (*Apium Graveolens* L.). *Ann Univ Dunarea Jos Galati*, 2019. **43**(2): p.48-69.
250. Demirhan, E. and Özbek, B., Drying kinetics and effective moisture diffusivity of purslane undergoing microwave heat treatment. *Korean J Chem Eng*, 2010. **27**(1): p. 1377-1383.
251. Özbek, B. and Dadali, G., Thin-layer drying characteristics and modelling of mint leaves undergoing microwave treatment. *J Food Eng*, 2007. **83**(4): p. 541-549.
252. Bal, L.M., *et al.*, Drying kinetics and effective moisture diffusivity of bamboo shoot slices undergoing microwave drying. *Int J Food Sci Technol*, 2010. **45**(11): p. 2321-2328.
253. Nwakuba, N. and Okafor, V., Energy indices and drying behaviour of alligator pepper pods (*Aframomum melegueta*) as influenced by applied microwave power. *J Energy Technol Environ*, 2020. **2**(1): p. 74-93.

254. Benchikha Naima, *et al.*, Chemical composition, antimicrobial, antioxidant and anticancer activities of essential oil from *Ammodaucus leucotrichus* cosson & durieu (apiaceae) growing in south Algeria. *Bull Chem Soc Ethiop*, 2019. **33**(3): p. 541-549.
255. Imad, E.H., *et al.*, Antimicrobial activity of *Ammodaucus leucotrichus* fruit oil from Algerian Sahara. *Nat Prod Commun*, 2014. **9**(5): p. 711-712.
256. Saida, C.H., *et al.*, Chemical composition diversity of *Cinnamomum camphora* L. essential oil collected in two different regions of Algeria and Influence of some pedoclimatic parameters. *J Essent Oil Bear Plants*, 2023. **26**(2): p. 294-308.
257. Rahimmalek, M. and Goli, S.A.H., Evaluation of six drying treatments with respect to essential oil yield, composition and color characteristics of *Thymys daenensis* subsp. *daenensis*. Celak leaves. *Ind Crop Prod*, 2013. **42**(1): p. 613-619.
258. Ashafa, A.O.T. and Pitso T.R., Effects of microwave drying on the yield and chemical composition of essential oils of *Artemisia afra* Jacq. Ex willd from the eastern free state South Africa. *J Essent Oil Bear Plants*, 2014. **17**(6): p. 1087-1093.
259. Dahak, K., *et al.*, Drying methods and their implication on quality, quantity and antimicrobial activity of the essential oil of *Laurus nobilis* l. from Morocco. *OnLine J Biol Sci*, 2014. **14**(2): p. 94-101.
260. Mokhtarikhah, G., Ebadi, M.-T. and Ayyari, M., Qualitative changes of spearmint essential oil as affected by drying methods. *Ind Crop Prod*, 2020. **153**(1): p. 112492.
261. Ebadi, M.T., *et al.*, Influence of different drying methods on drying period, essential oil content and composition of *Lippia citriodora* Kunth. *J Appl Res Med Aromat Plants*, 2015. **2**(4): p. 182-187.
262. Rezvani Aghdam, A., *et al.*, Changes in essential oil content and composition of *Lemon Verbena* (*Lippia citriodora* Kunth.) under various drying conditions. *Jundishapur J Nat Pharm Prod*, 2019. **14**(4): p. e66265.
263. Torke-Harchegani, M., Ghasemi Pirbalouti A. and Ghanbarian D., Influence of microwave power on drying kinetic, chemical composition and antioxidant capacity of peppermint leaves. *J Essent Oil Bear Plants*, 2018. **21**(2): p. 430-439.
264. Dehghani Mashkani, M.R., *et al.*, Changes in the essential oil content and composition of *Thymus daenensis* Celak. under different drying methods. *Ind Crop Prod*, 2018. **112**(1): p. 389-395.
265. Saeidi, K., Ghafari, Z., and Rostami, S., Effect of drying methods on essential oil content and composition of *Mentha longifolia* (L.) Hudson. *J Essent Oil Bear Plants*, 2016. **19**(2): p. 391-396.
266. Fronza, G., *et al.*, Stereochemical aspects of the bioreduction of the conjugated double bond of perillaldehyde. *Tetrahedron Asym*, 2004. **15**(19): p. 3073-3077.
267. Monzote, L., *et al.*, Chemistry, cytotoxicity and antileishmanial activity of the essential oil from *Piper auritum*. *Mem Instit Oswaldo Cruz*, 2010. **105**(2): p. 168-73.
268. Lewicki, P.P. and Pawlak, G., Effect of Drying on microstructure of plant tissue. *Dry Technol*, 2003. **21**(4): p. 657-683.
269. Xie, L., *et al.*, Changes in the physical properties and volatile odor characteristics of shiitake mushrooms (*Lentinula edodes*) in far infrared radiation drying. *Foods*, 2023. **12**(17): p. 3213.

270. Díaz-Maroto, M.C., *et al.*, Changes produced in the aroma compounds and structural integrity of basil (*Ocimum basilicum* L) during drying. *J Sci Food Agric*, 2004. **84**(15): p. 2070-2076.
271. Khademi Doozakhdarreh, S.F., Khorshidi, J., and Morshedloo M.R., Essential oil content and components, antioxidant activity and total phenol content of rosemary (*Rosmarinus officinalis* L.) as affected by harvesting time and drying method. *Bull National Res Cent*, 2022. **46**(1): p. 188-199.
272. Khangholil, S. and Rezaeinodehi, A., Effect of drying temperature on essential oil content and composition of sweet wormwood (*Artemisia annua*) growing wild in Iran. *Pak J Biol Sci*, 2008. **11**(6): p. 934-937.
273. Shahhoseini, R., *et al.*, The effect of different drying methods on the content and chemical composition of essential oil of Lemon verbena (*Lippia citriodora*). *J Essent Oil Bear Plants*, 2013. **16**(4): p. 474-481.
274. Qin, H.-w., *et al.*, Effects of different pre-drying and drying methods on volatile compounds in the pericarp and kernel of *Amomum tsao-ko*. *Front Plant Sci*, 2022. **13**(1): p. 803776.
275. Zrira, S. and Benjlali, B., Effect of drying on leaf oil production of Moroccan *Eucalyptus camaldulensis*. *J Essent Oil Res*, 1991. **3**(2): p. 117-118.
276. Zgheib, R., *et al.*, Chemical variability of the essential oil of *Origanum ehrenbergii* Boiss. from Lebanon, assessed by independent component analysis (ICA) and common component and specific weight analysis (CCSWA). *Int J Mol Sci*, 2019. **20**(5): p. 1009-1026.
277. Sefidkon, F., Abbasi, K. and Khaniki, G.B., Influence of drying and extraction methods on yield and chemical composition of the essential oil of *Satureja hortensis*. *Food Chem*, 2006. **99**(1): p. 19-23.
278. Dhifi, W., *et al.*, Essential oils' chemical characterization and investigation of some biological activities: A critical review. *Medicines*, 2016. **3**(4): p. 9-25
279. Chebrouk, F., *et al.*, Hemi-Synthesis of chiral imine, benzimidazole and benzodiazepines from essential oil of *Ammodaucus leucotrichus* subsp. *leucotrichus*. *Molecules*, 2019. **24**(5): p. 975.
280. Hong, Y., *et al.*, Chemical composition, anticancer activities and related mechanisms of the essential oil from *Alpinia coriandriodora* rhizome. *Ind Crop Prod*, 2022. **176**(1): p. 114328.
281. Narayanankutty, A., *et al.*, chemical composition, antioxidant, anti-bacterial, and anti-cancer activities of essential oils extracted from *Citrus limetta* Risso peel waste remains after commercial use. *Molecules*, 2022. **27**(23): p. 8329.
282. Nikolić, M., *et al.*, Chemical composition, antimicrobial, and cytotoxic properties of five *Lamiaceae* essential oils. *Ind Crop Prod*, 2014. **61**(1): p. 225-232.
283. Nguyen, N.H., *et al.*, Anticancer activity of novel plant extracts and compounds from *Adenosma bracteosum* (Bonati) in human lung and liver cancer cells. *Molecules*, 2020. **25**(12): p. 2912.
284. Bouyahya, A., *et al.*, Les huiles essentielles comme agents anticancéreux : actualité sur le mode d'action. *Phytothérapie*, 2016. **16**(5): 254-267.
285. Catanzaro, E., *et al.*, Perillaldehyde is a new ferroptosis inducer with a relevant clinical potential for acute myeloid leukemia therapy. *Biomed Pharmacother*, 2022. **154**(1): p. 113662.

286. Elegbede, J.A., Flores, R. and Wang, R.C., Perillyl alcohol and perillaldehyde induced cell cycle arrest and cell death in BroTo and A549 cells cultured in vitro. *Life Sci*, 2003. **73**(22): p. 2831-2840.
287. Sobral, M., *et al.*, Antitumor activity of monoterpenes found in essential oils. *Sci World J*, 2014. **2014**(1): p. 953451.
288. Lin, Z., *et al.*, Perillaldehyde inhibits bone metastasis and receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL) signaling-induced osteoclastogenesis in prostate cancer cell lines. *Bioengineered*, 2021. **13**(2): p. 2710-2719.
289. Araújo-Filho, H., *et al.*, Anticancer activity of limonene: A systematic review of target signaling pathways. *Phytother Res*, 2021. **35**(9): 4957-4970.
290. Homburger, F. and Boger, E., The carcinogenicity of essential oils, flavors, and spices: a review. *Cancer Res*, 1968. **28**(11): p. 2372-4.
291. Eisenreich, A., *et al.*, Alkenylbenzenes in foods: Aspects impeding the evaluation of adverse health effects. *Foods*, 2021. **10**(9): p. 2139.
292. Karpińska, G., Mazurek, A. and Dobrowolski, J., On substituent effect on the benzodiazepine system. *Comput TheorChem*, 2012. **993**(1): p. 13–19.
293. Khan, I., Anupama. and Singh, B., 1,4-Benzodiazepine: an overview of biological properties. *Sci Rev Chem Commun*, 2015. **5**(1): p. 13-20.
294. Dourlat, J., *et al.*, novel 1,4-Benzodiazepine derivatives with antiproliferative properties on tumor cell lines. *Bioorg Med Chem Lett*, 2007. **17**(9): p. 2527-2530.
295. Singh, R.K., Prasad, D.N. and Bhardwaj, T.R., Design, synthesis and in vitro cytotoxicity study of benzodiazepine-mustard conjugates as potential brain anticancer agents. *J Saudi Chem Soc*, 2017. **21**(1): p. S86-S93.
296. Pang, Y., *et al.*, Design, synthesis, and biological evaluation of novel benzodiazepine derivatives as anticancer agents through inhibition of tubulin polymerization in vitro and in vivo. *Eur J Med Chem*, 2019. **182**(1): p. 111670.
297. Rosenström, U., *et al.*, Design, synthesis, and incorporation of a β -turn mimetic in angiotensin II forming novel pseudopeptides with affinity for AT 1 and AT 2 receptors. *J Med Chem*, 2006. **49**(20): p. 6133-6137.
298. Rosenström, U., *et al.*, A selective AT2 receptor ligand with a β -turn-like mimetic replacing the amino acid residues 4-5 of angiotensin II. *J Med Chem*, 2004. **47**(4): p. 859-870.
299. Granato, J.D., *et al.*, Novel steroid derivatives: synthesis, antileishmanial activity, mechanism of action, and in silico physicochemical and pharmacokinetics studies. *Biomed Pharmacother*, 2018. **106**(1): p. 1082-1090.
300. Rathelot, P., *et al.*, 1,3-Diphenylpyrazoles: synthesis and antiparasitic activities of azomethine derivatives. *Eur J Med Chem*, 2002. **37**(8): p. 671-679.
301. Bernardino, A.M.R., *et al.*, Synthesis and leishmanicidal activities of 1-(4-X-phenyl)-N'-[(4-Y-phenyl)methylene]-1H-pyrazole-4-carbohydrazides. *Eur J Med Chem*, 2006. **41**(1): p. 80-87.
302. Madkour, H., Antileishmanial, antimicrobial and antifungal activities of some new aryl azomethines. *Molecules*, 2010. **15**(2): p. 660-671.

303. Halloran, D., Pandit, V. and Nohe, A., The role of protein kinase CK2 in development and disease progression: A critical review. *J Dev Biol*, 2022. **10**(3): p. 11-31
304. Bethune, G., *et al.*, Epidermal growth factor receptor (EGFR) in lung cancer: an overview and update. *J Thorac Dis*, 2010. **2**(1): p. 48-51.
305. Nare, B., Hardy, L.W. and Beverley, S.M., The roles of pteridine reductase 1 and dihydrofolate reductase-thymidylate synthase in pteridine metabolism in the protozoan parasite *Leishmania major*. *J Biol Chem*, 1997. **272**(21): p. 13883-13891.
306. Cunningham, M., *et al.*, regulation of differentiation to the infective stage of the protozoan parasite *Leishmania major* by tetrahydrobiopterin. *Science*, 2001. **292**(5515): p. 285-287.
307. Kelly, P., *et al.*, Targeting tRNA-synthetase interactions towards novel therapeutic discovery against eukaryotic pathogens. *Plos Negl Trop Dis*, 2020. **14**(2): p. e0007983.
308. Cherfaoui, B., *et al.*, Hemi-synthesis of novel chiral benzodiazepine derivatives from *Eucalyptus citriodora* essential oil: 2D NMR experiments and differential scanning calorimetry study of diastereoisomers. *Nat Prod Res*, 2023. **38**(14) p. 2486-2497.

[

Production scientifique

-

-

- 1-Chebrouk Farid, Cherfaoui Brahim, Mounir Bouhenna Mustapha, Nebbak Amira, E.C. Ziani Borhane, Dahmoune Farid, Chader Henni, Eddaikra Naouel, Harrat Zoubir, Madani Khodir. Perillaldehyde Building Block's Derivatives: Targeted Bioactivities and Molecular Docking. *Letters in Drug Design & Discovery*. 20(5) : 589-603, 2023. <https://doi.org/10.2174/1570180819666220512145525>

- 2-Farid Chebrouk .Khodir Madani Brahim Cherfaoui , Leila Boukenna , Mónica Válega ,Ricardo F. Mendes , Filipe A. A. Paz , Khaldoun Bachari , Oualid Talhi and Artur M. S. Silva, Hemi-Synthesis of Chiral Imine, Benzimidazole and Benzodiazepines from Essential Oil of *Ammodaucus leucotrichus* subsp. *Leucotrichus*, *Molecules* 2019, 24, 975. <https://doi.org/10.3390/molecules24050975>

ANNEXES

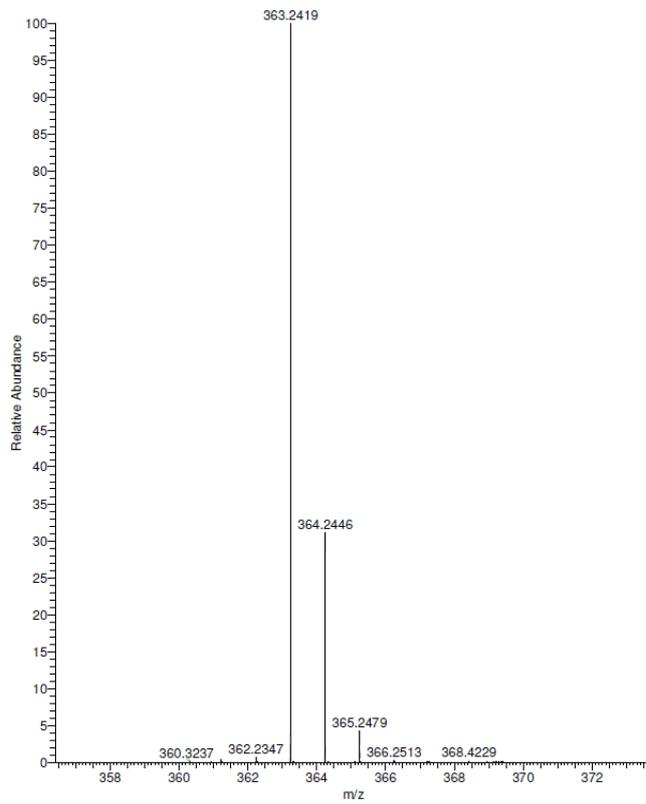


Figure A1. Spectre de masse à haute résolution du composé C1.

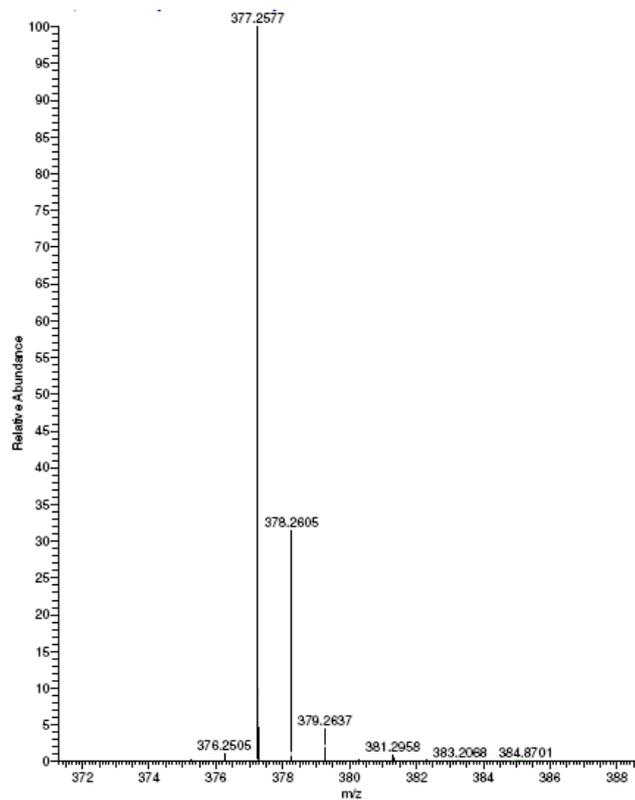


Figure A2. Spectre de masse à haute résolution du composé C2.

ANNEXES

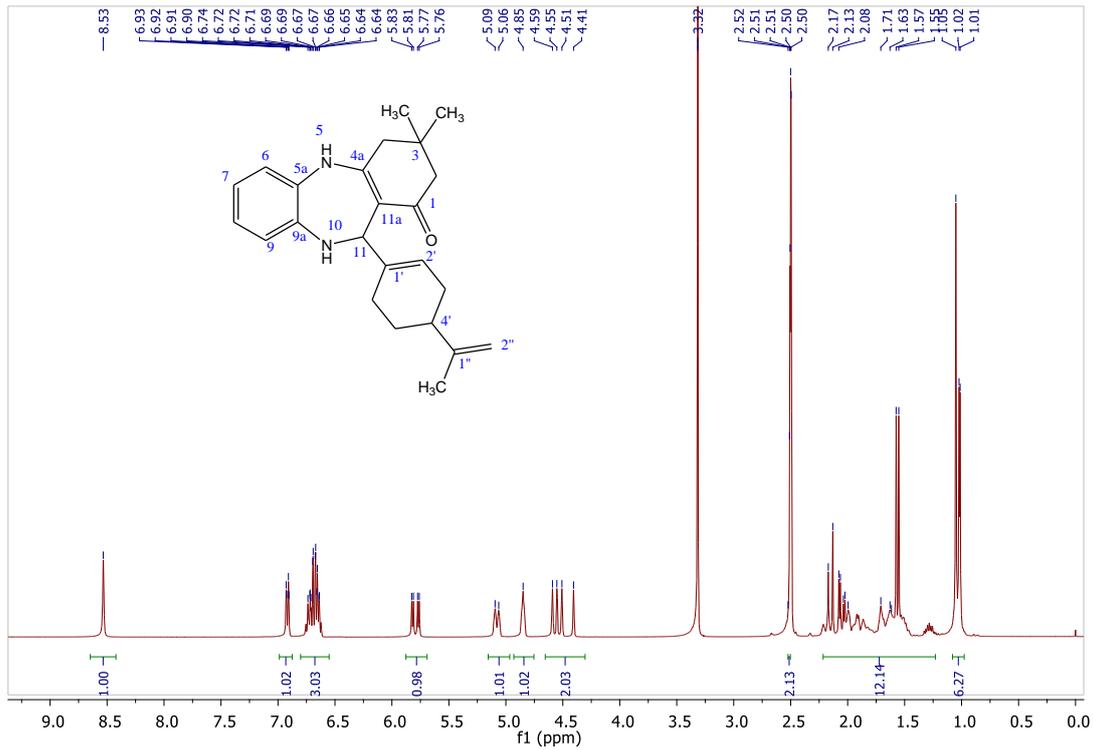


Figure A3. Spectre RMN H¹ du composé C1.

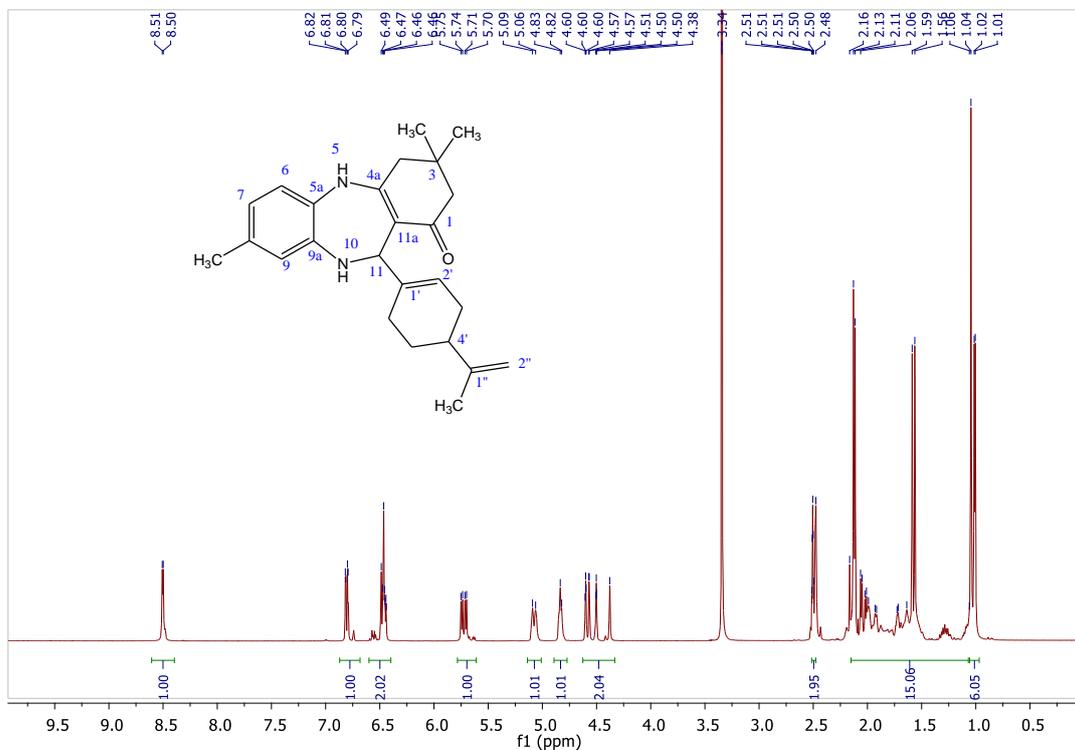


Figure A4. Spectre RMN H¹ du composé C2.

ANNEXES

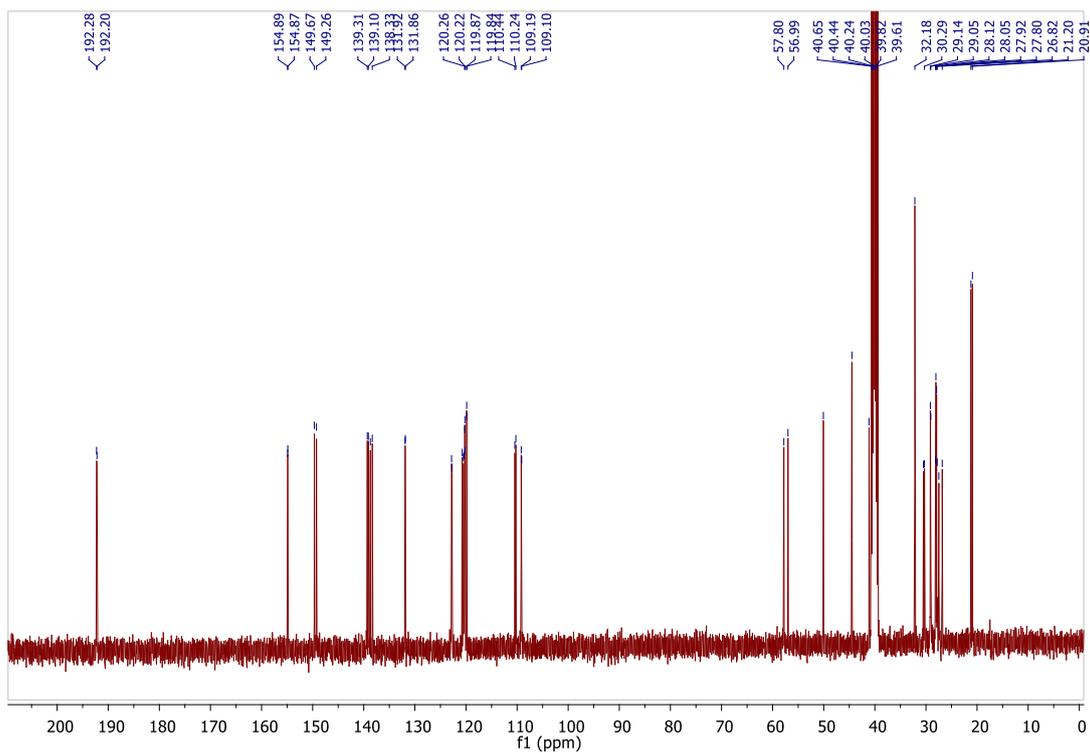


Figure A5. Spectre RMN ^{13}C du composé C1.

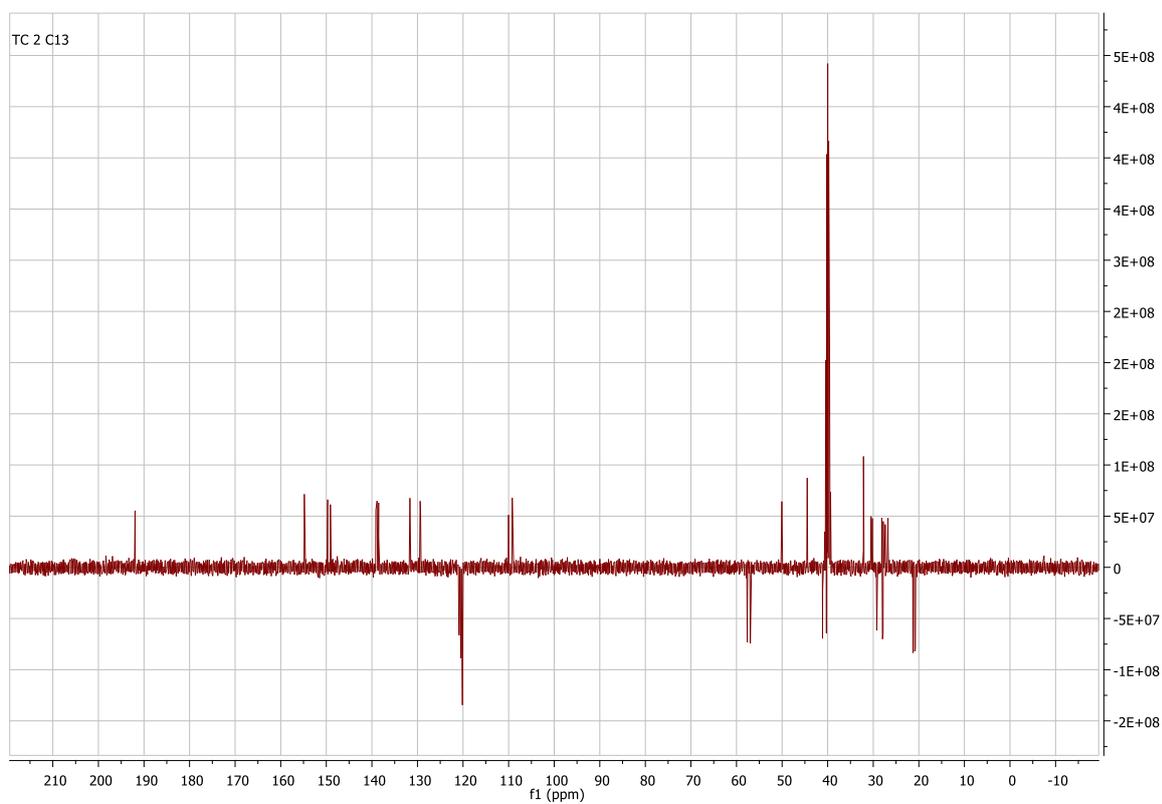


Figure A6. Spectre RMN ^{13}C APT du composé C2.

ANNEXES

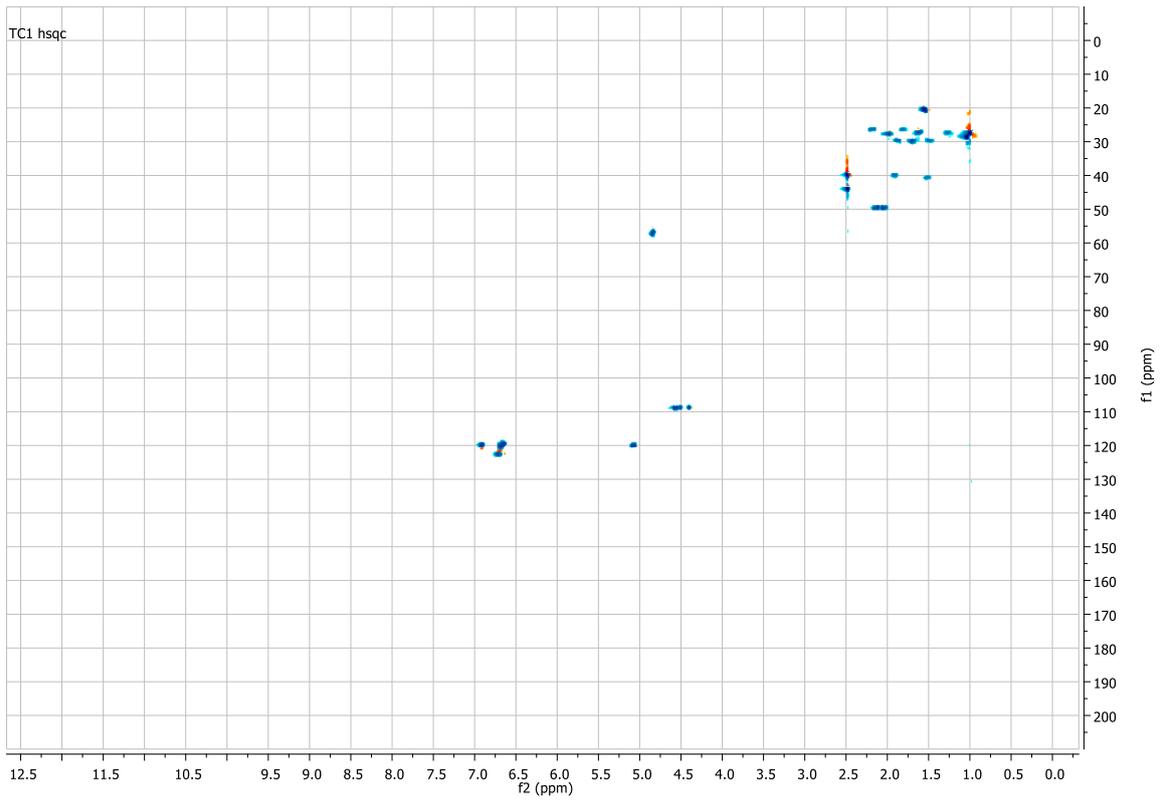


Figure A7. Spectre RMN 2D HSQC du composé C1.

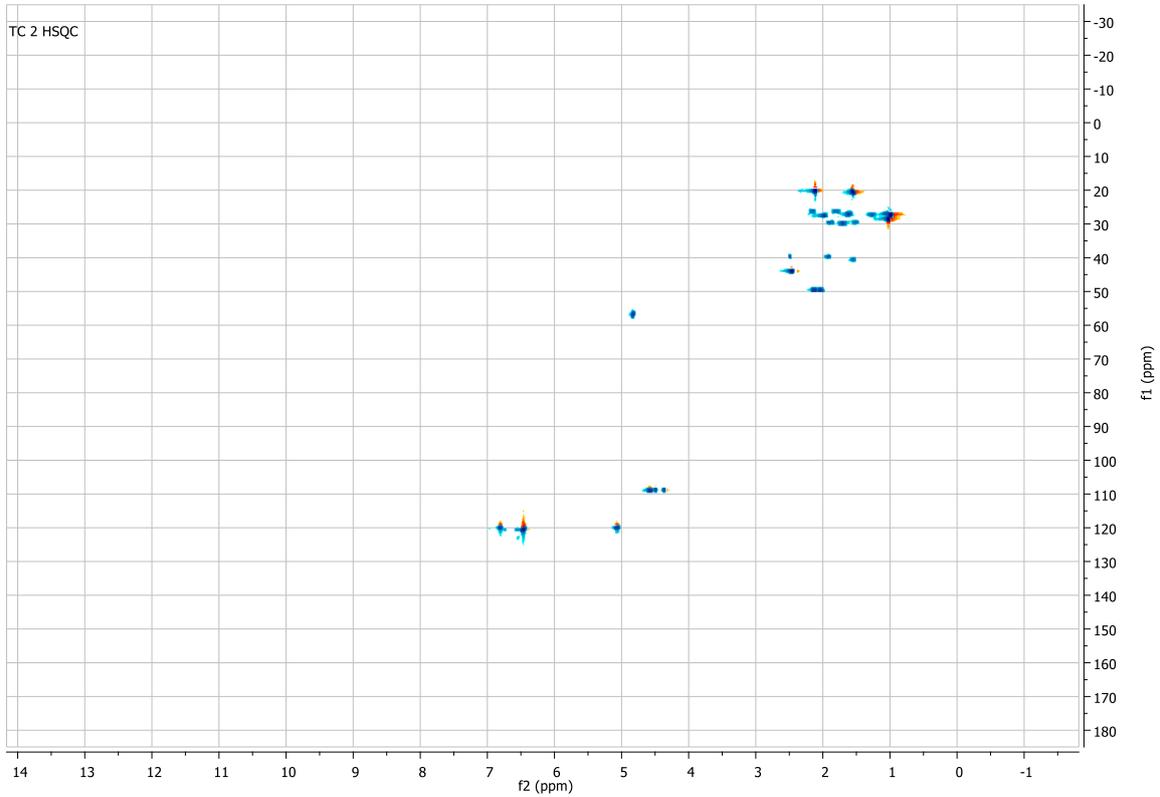


Figure A8. Spectre RMN 2D HSQC du composé C2.

ANNEXES

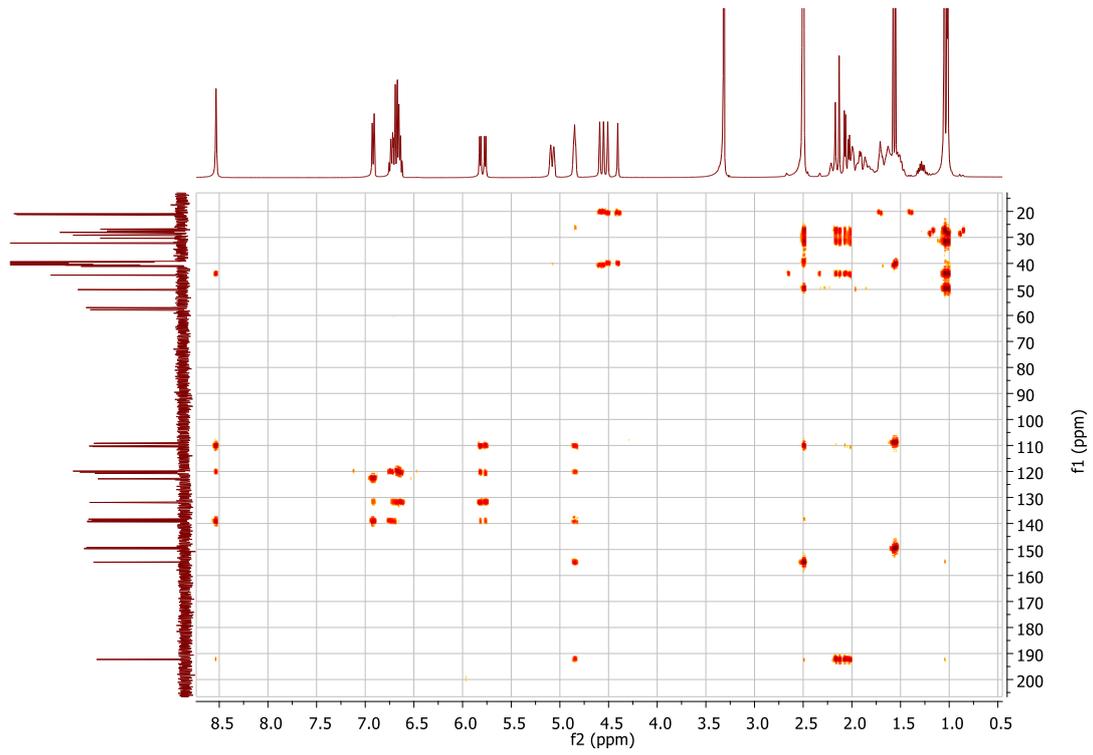


Figure A9. Spectre RMN 2D HMBC du composé **C1**.

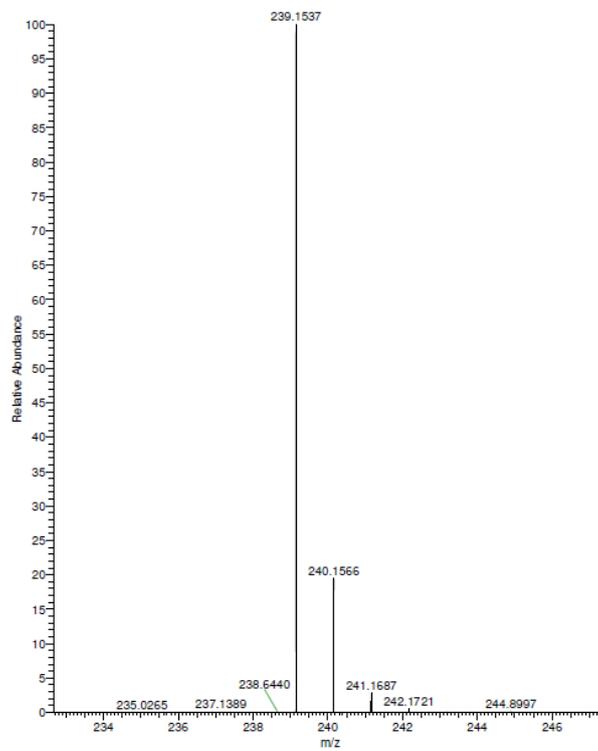


Figure A10. Spectre de masse à haute résolution du composé **C3**.

ANNEXES

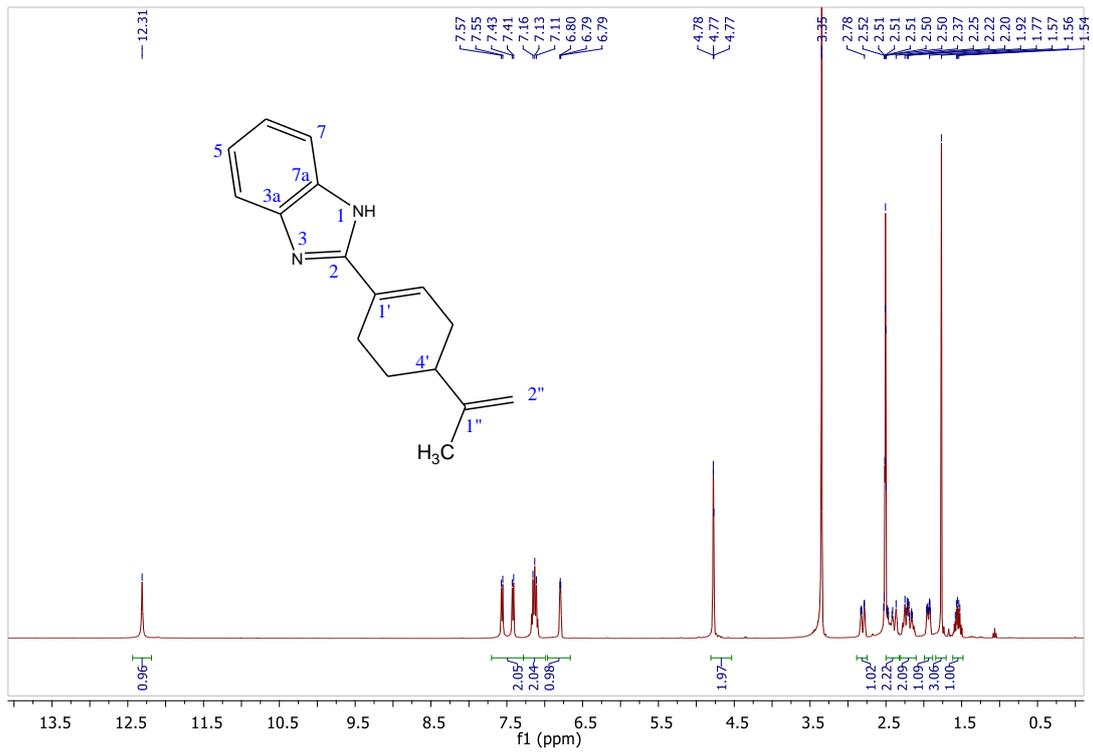


Figure A11. Spectre RMN H¹ du composé C3.

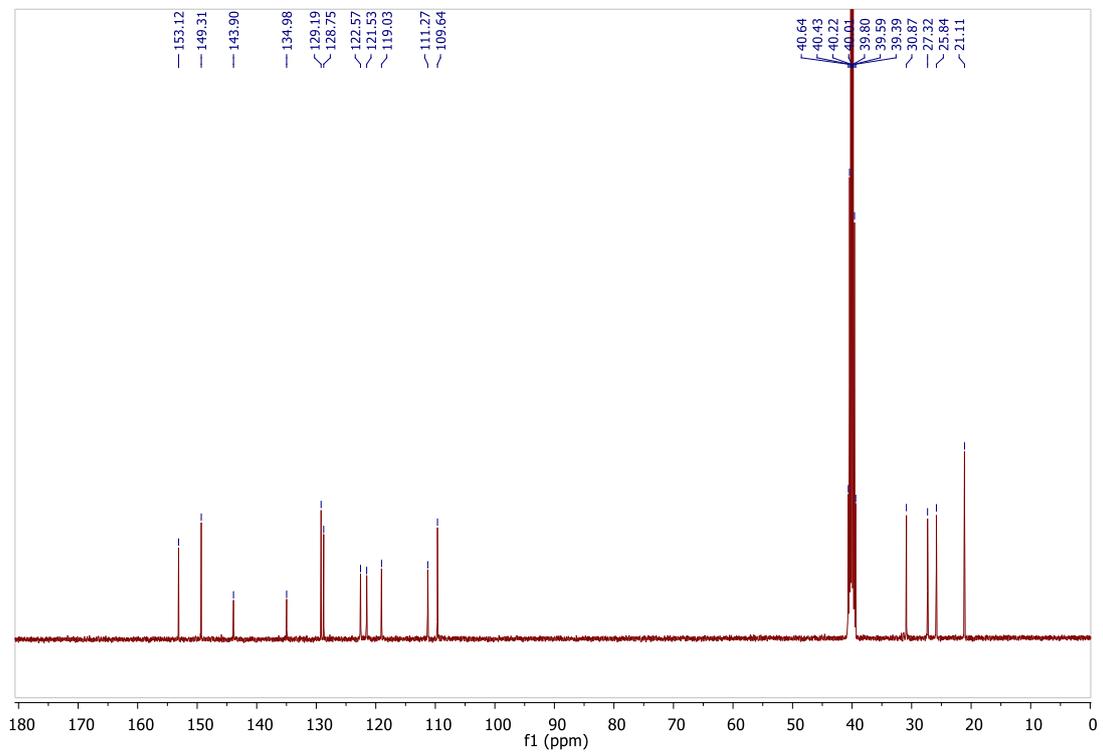


Figure A12. Spectre RMN ¹³C du composé C3.

ANNEXES

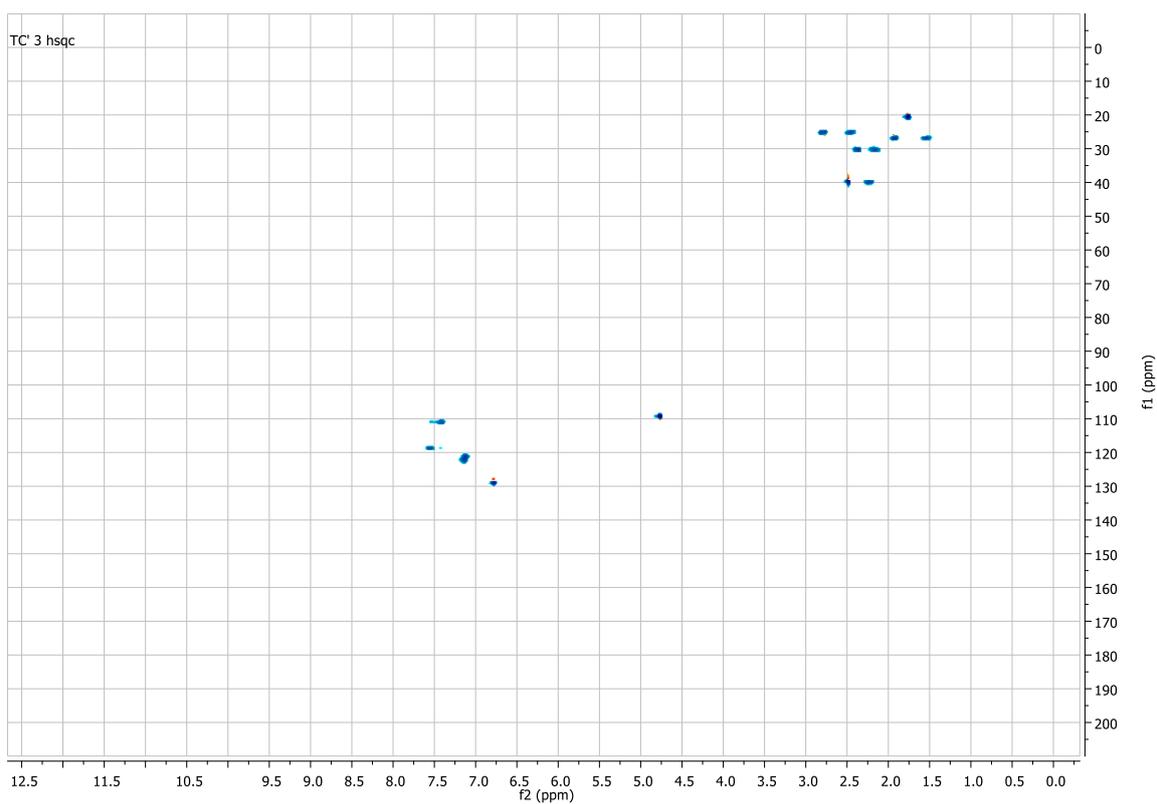


Figure A13. Spectre RMN 2D HSQC du composé **C3**.

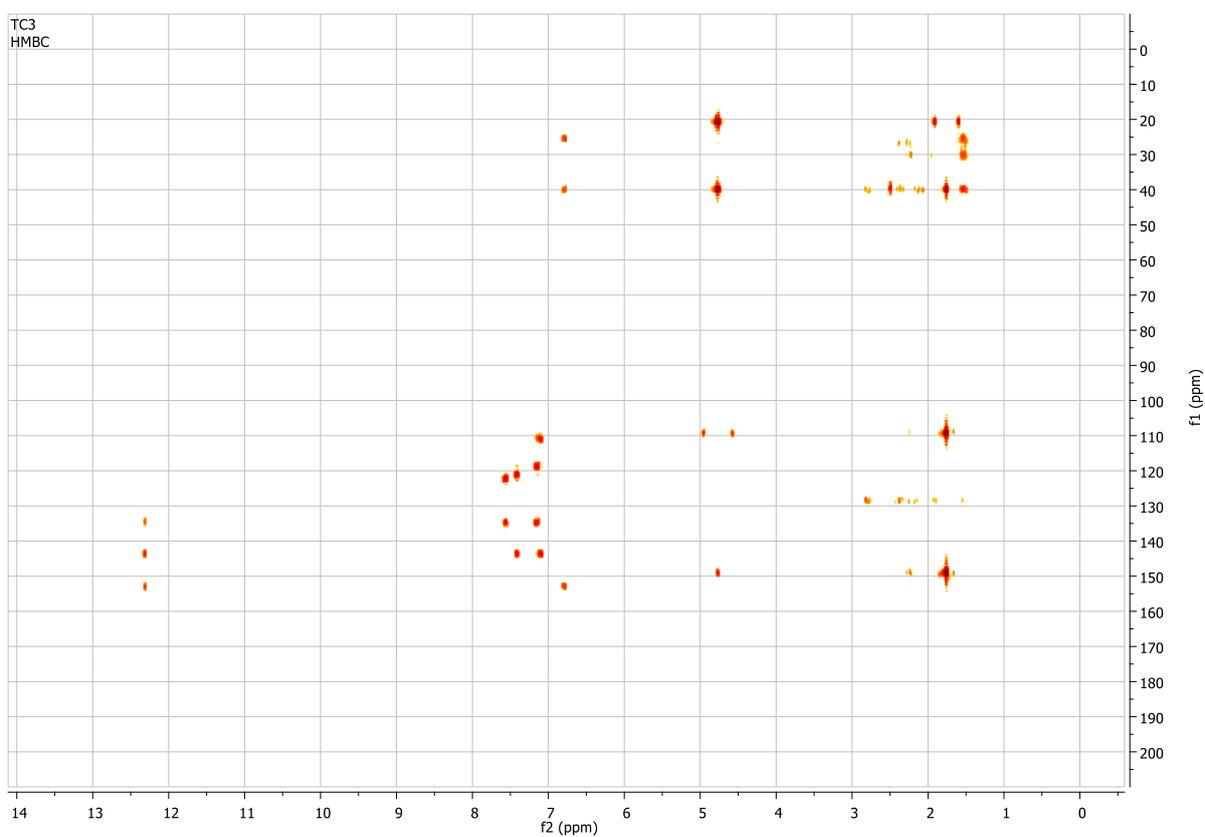


Figure A14. Spectre RMN 2D HMBC du composé **C3**

ANNEXES

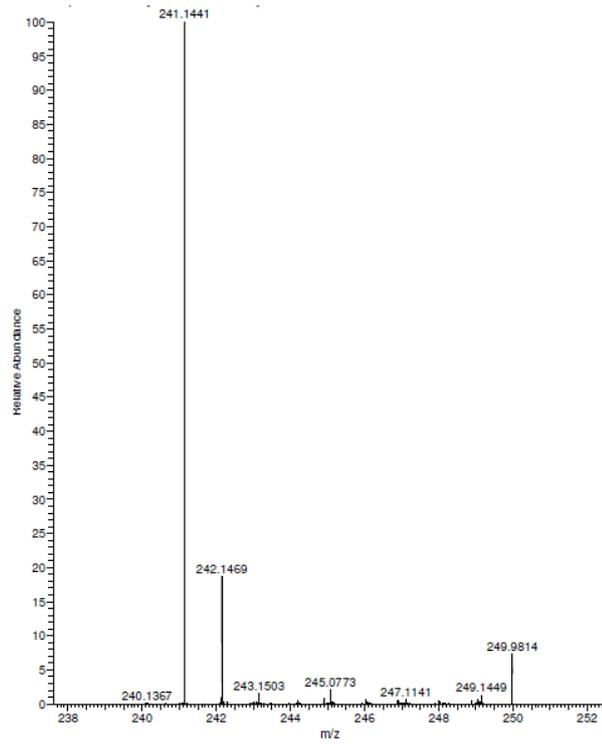


Figure A15. Spectre de masse à haute résolution du composé C4

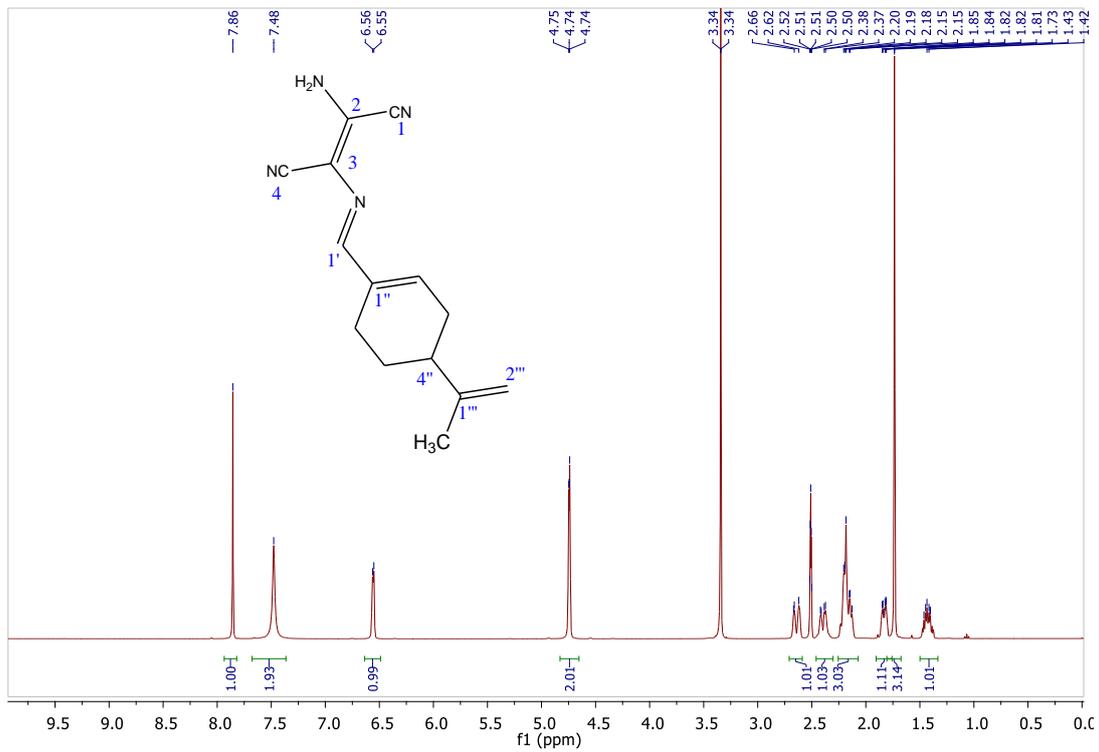


Figure A16. Spectre RMN H¹ du composé C4.

ANNEXES

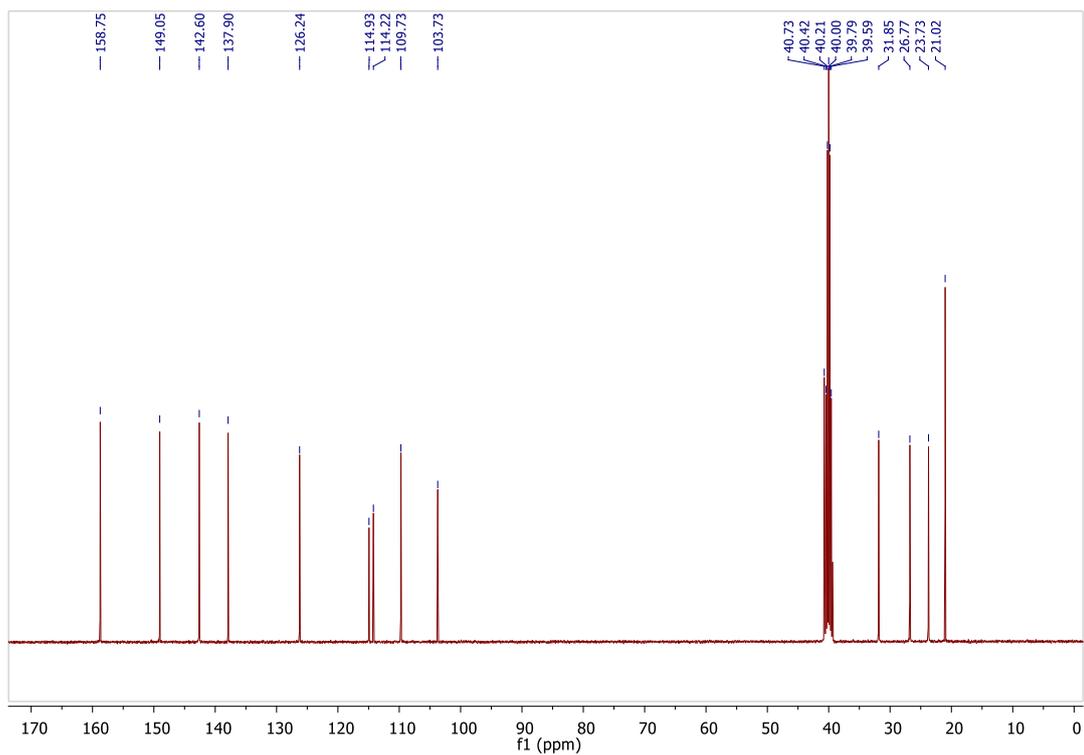


Figure A17. Spectre RMN ^{13}C du composé C4.

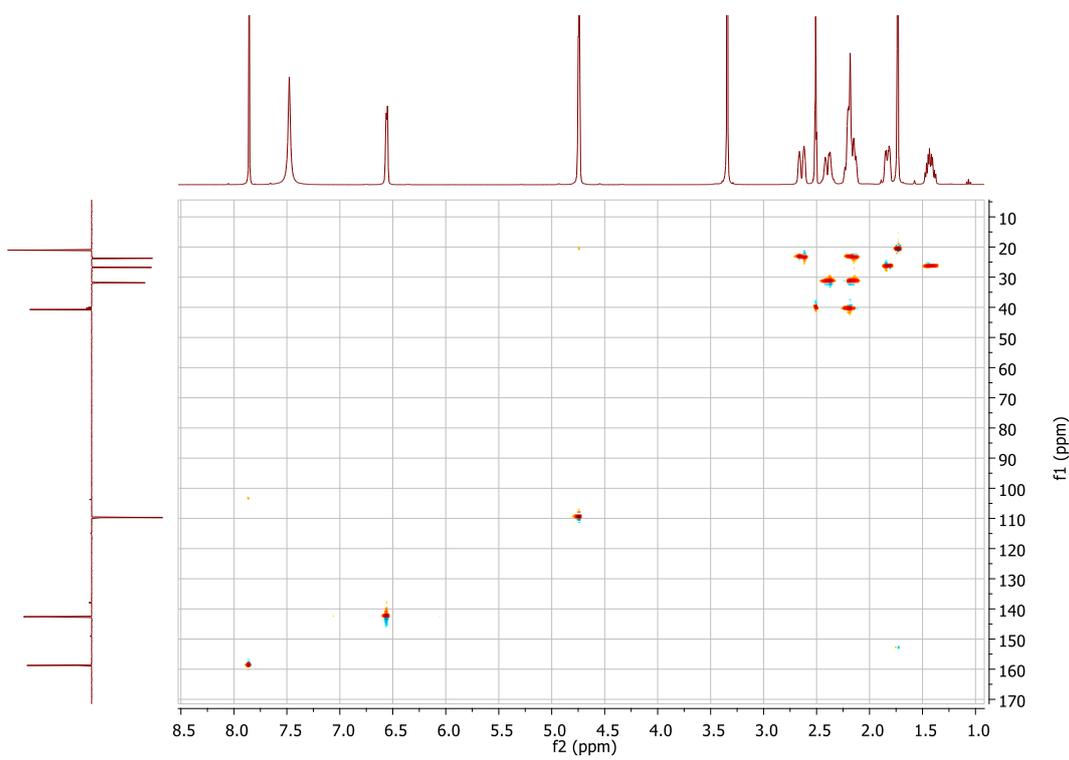


Figure A18. Spectre RMN 2D HSQC-DEPT135 du composé C4.

ANNEXES

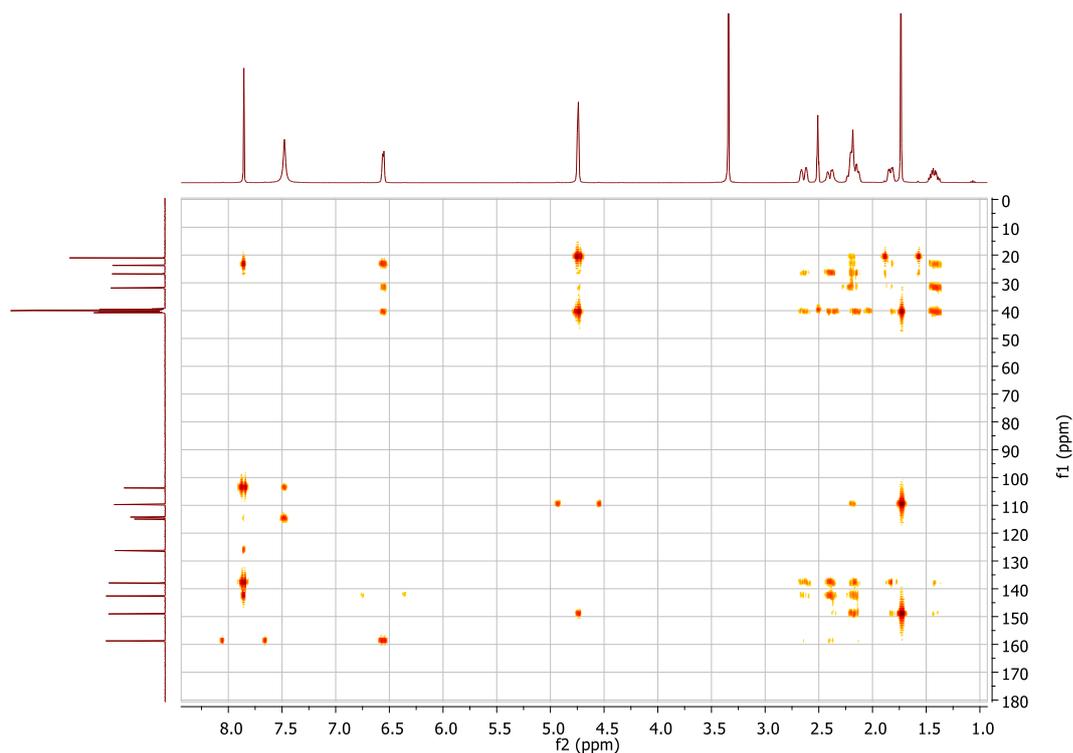


Figure A19. Spectre RMN 2D HMBC du composé **C4**.

Composé	C1	C2	C3	C4
Système cristallin	monoclinique	monoclinique	Orthorhombique	monoclinique
Groupe spatial	I2	I2	P2 ₁ 2 ₁ 2 ₁	P2 ₁
a (Å)	11.6743(15)	11.6925(14)	8.6559(6)	6.1702(13)
b (Å)	14.0675(18)	14.2324(16)	9.8848(7)	7.1689(15)
c (Å)	25.660(4)	26.184(4)	30.285(2)	15.438(3)
α (°)	90	90	90	90
β (°)	94.342(3)	92.664(4)	90	99.423(4)
γ (°)	90	90	90	90
Volume (Å ³)	4202.1(10)	4352.7(10)	2591.2(3)	673.7(2)
Z	4	4	8	2
Densité calculée g/cm ³	1.146	1.149	1.222	1.185
Taille des cristaux (mm)	0.260 x 0.240 x 0.090	0.230 x 0.210 x 0.100	0.190 x 0.150 x 0.120	0.270 x 0.190 x 0.090

Tableau 1.A. Paramètres cristallographiques des composés **C1-4**.

Résumé

Contexte: notre travail consiste à étudier l'influence de la puissance microondes sur les cinétiques de séchage des fruits d'*Ammodaucus leucotrichus*. En outre, il vise aussi à déterminer l'effet du séchage sur son huile essentielle qui sera exploitée pour la synthèse de nouvelles molécules hybrides chirales.

Méthodes: la matrice a été séchée par MO à (200, 400 et 600 W), les cinétiques ont été modélisées et l'HE a été analysée par GC(FID)/GC-MS. Deux benzodiazépines (C1, C2), un benzimidazole (C3) et une base de schiff (C4) ont été synthétisés à partir de l'HE. Les composés obtenus et l'HE ont été évalués sur les lignées Hep2 et RD, et envers les promastigotes de *L. major*. Un docking moléculaire a été effectué pour explorer les différentes interactions possibles pour les molécules actives.

Résultats : La modélisation a montré que le modèle «Midilli I» présente la meilleure aptitude à prédire le comportement du séchage. En outre, il a été constaté que le traitement par MO permet d'enrichir l'HE de cette matrice en périllaldéhyde. C4 a montré une puissante activité antileishmaniale, C1 et C2 ont révélé un bon effet envers Hep2 et RD, tandis que l'HE inhibait fortement Hep2. Les scores d'amarrage des composés sur les diverses protéines ciblées ont montré des affinités significatives pour les sites actifs de leurs récepteurs.

Conclusion: les HE chémotypées peuvent constituer de nouveaux substrats pour la synthèse. Par conséquent, l'hybridation des molécules naturelles bioactives qui offre un outil puissant pour améliorer leurs propriétés thérapeutiques.

Mots clés: périllaldéhyde, séchage, activité biologique, docking moléculaire, *Ammodaucus*, synthèse.

Abstract

Background: our work consists in studying the influence of microwave power on the drying kinetics of *Ammodaucus leucotrichus* fruits. In addition, it also aims to determine the effect of drying on its essential oil which will be exploited for the synthesis of new chiral hybrid molecules.

Methods: the matrix was dried by MW at (200, 400 and 600 W), the kinetics were modeled and the EO was analyzed by GC(FID)/GC-MS. Two benzodiazepines (C1, C2), a benzimidazole (C3) and a schiff base (C4) were synthesized. The compounds and the EO were evaluated for their cytotoxic activities against the Hep2 and RD cell lines, and for their antileishmanial activities against *L. major*. A molecular docking was carried out to explore the possible interactions for the active molecules.

Results: the modeling showed that the "Midilli I" model has the best ability to predict the drying behavior. In addition, it has been found that the treatment with MO contributes to enriching the EO of with perillaldehyde. C4 showed a powerful antileishmanial activity, C1 and C2 revealed a good effect against Hep2 and RD, while EO strongly inhibited Hep2 lines. The docking scores of the compounds on the various targeted proteins showed significant affinities for the active sites of their receptors.

Conclusion: chemotyped EO can constitute new substrates for synthesis. Therefore, the hybridization of natural bioactive molecules that offers a powerful tool to improve their therapeutic properties.

Key words: perillaldehyde, drying, biological activity, molecular docking, *Ammodaucus*, synthesis.

الملخص

خلفية: يهدف عملنا إلى دراسة تأثير قوة الميكروويف على حركية تجفيف ثمار أمودوكوس ليوكوترينشوس. بالإضافة إلى ذلك ، تحديد تأثير التجفيف على الزيت العطري الذي سيتم استغلاله لتخليق جزيئات هجينة جديدة.

الطرق: تم تجفيف المصفوفة عند (200 و 400 و 600 واط) ، وتم نمذجة حركية التجفيف وتم تحليل الزيت العطري بواسطة GC(FID)/GC-MS. تم توليف إثنين من البنزوديازيبينات (ج1 ، ج2) ، بنزيميدازول (ج3) وقاعدة شيف (ج4). تم تقييم المركبات ضد الخلايا السرطانية هيب2 و أردي ، وضد بروماستيجوتس من ل. ميجور. تم إجراء الالتحام الجزيئي لاستكشاف التفاعلات المختلفة الممكنة للجزيئات النشطة .

النتائج: أظهرت النمذجة أن نموذج "ميديلي 1" لديه أفضل قدرة على التنبؤ بسلوك التجفيف ، فقد وجد أن الميكروويف يساهم في إثراء الزيت العطري ببيريلدهيد. أظهر ج4 نشاطا قويا مضادا لليشمانيات ، ج1 و ج2 كشفت عن تأثير جيد ضد هيب2 و أردي ، بينما يثبط الزيت بشدة هيب2. أظهرت درجات الالتحام للمركبات على البروتينات المستهدفة انتماءات كبيرة للمواقع النشطة لمستقبلاتها.

الخلاصة: يمكن للزيوت العطرية أن تشكل ركائز جديدة للتوليف و تهجين الجزيئات الطبيعية النشطة بيولوجيا وذلك ما يوفر أداة قوية لتحسين خصائصها العلاجية.

الكلمات المفتاحية: بيريلدهيد ، تجفيف ، نشاط بيولوجي ، إرساء جزيئي ، أمودوكوس. ، تصنيع