

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

The Minister of higher Education and Scientific Research

ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ ⵜⴰⵎⴻⵔⴰⵏⵜ

UNIVERSITE ABOU BEKR BELKAÏD

FACULTE DE MEDECINE

DR. B. BENZERDJEB – TLEMCEN

DÉPARTEMENT DE PHARMACIE



جامعة أبو بكر بلقايد

كلية الطب

د. ب. بن زرجب – تلمسان

MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR

L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE

THÈME :

*Opuntia ficus indica* :

Evaluation du profil ADMET in silico, valorisation de l'espèce de la région de DJEBALLA Tlemcen par un essai de formulation, contrôle qualité et une évaluation de l'action sur la chevelure du suc du cladode.

Présenté par :

BERRABEH Ammaria

BOUBA Imane

*Soutenu le 08 juin 2022 Tlemcen*

*Jury :*

Président :

- Dr MiLOUD ABID Dalila Maitre assistante en toxicologie (Université de Tlemcen)

Membres :

- Dr YOUCEF Amina Maître assistante en pharmacologie (Université de Tlemcen)

- Dr LOUZIM Habiba Maître assistante en chimie thérapeutique (Université de Tlemcen)

- Dr CHERIF Nassima Maître assistante en botanique médicale (Université de Tlemcen)

Encadrante :

- Dr MERZOUG Soumia Maître assistante en chimie thérapeutique (Université de Tlemcen)

- Dr CHENAFHA Hadjer Assistante en chimie thérapeutique (Université de Tlemcen)

## *Remerciements*

Avant tout, nous remercions Dieu le tout puissant qui nous a doté de la force et du courage durant notre cursus et de la volonté afin d'accomplir notre mémoire de fin d'études.

- Nous remercions Dr MERZOUG.S ; Maître assistante en chimie thérapeutique et Dr CHENAFHA.H ; assistante en chimie thérapeutique de nous accompagner à ce travail et d'avoir donné du soutien et les orientations nécessaires à la réalisation de notre mémoire.

- Nous tenons à remercier également Dr MILOUD ABID ; Maître assistante en toxicologie de nous avoir accordé l'honneur de présider notre thèse.

- Un grand merci, au Maître assistante en pharmacologie Dr YUCEF ,Dr LOUZIM, Maître assistante en chimie thérapeutique et Dr CHERIF Maître assistante en botanique médicale d'avoir accepté de participer à ce jury de mémoire.

- Un grand merci aussi, au Dr BELAZER pour ses conseils et son aide dans notre travail.

Sans oublier, de remercier les membres des laboratoires pédagogiques du département de pharmacie qui étaient compréhensifs et disponibles le long de notre travail.

## Dédicace

**A mes parents. A ma mère**, source éternelle de tendresse, courant permanent de solutions à mes problèmes et de consolation. A ma copine, à mon amie, à la lumière qui a toujours éclairé mon chemin, à celle qui préserve mes intimités et mes secrets. Je m'excuse de tout ce que vous avez enduré pour que j'arrive à cet instant.

**A mon père** qui m'a tant rassuré : « Ne t'inquiète pas tant que je suis en vie. », celui que j'ai trouvé aux moments difficiles à mes côtés tel un promontoire, à la source de ma force, à mon idole, à celui auquel je serais toujours reconnaissante pour sa perpétuelle confiance en moi.

**Aux âmes de mes grand-mères**, que j'ai perdues récemment, à leurs prières qui m'ont accompagné pendant mes longues années d'études. J'aurais bien aimé qu'elles assisteraient à cet instant mais la volonté divine a voulu autre chose.

**A ma chère petite sœur, El ghalia** qui a versé tellement de larmes à chaque fois que je préparais mes valises. A la source de ma joie et de ma satisfaction « tel son nom l'indique ».

**A mes frères Aymen, Yassine et Yaakoub**, mes biens aimés, sur lesquels je compte me reconforter un jour, en cas de besoin. Vous êtes ma fierté. Je compte sur vous.

**A tous ceux et celles que j'ai aimés par l'amour de dieu**. A mes sœurs et amies que la vie m'a offertes : **Lalti, Siham, Boutheina, Khaoula, Asma, Fatima** et Wahiba. A mes copines de chambre et d'étude qui ont partagé mes souvenirs, mes joies et mes souffrances : **Neima, Milila** et mon binôme **Amaria**.

**A la famille Bouba et Senouci.**

**A tous ceux qui ont participé à ma formation durant ce long parcours universitaire et qui m'ont aidé à obtenir ce titre.**

*A vous tous, je dédie ce modeste travail.*

**IMANE**

## **Dédicace**

**A l'aide de Dieu** tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie : **A mon très cher Père** : Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter. Je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissant te préserve, t'accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et te protège de tout mal.

**A ma raison de vivre : Maman** qui représente pour moi le symbole de la bonté par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour tous les sacrifices que tu n'as cessé de me donner, je te dédie ce travail en témoignage de mon profond amour. Puisse Dieu, le tout puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

**A mes très chères sœurs : Imene et Wafaa A mon cher frère : Mohammed Amine A mes chères amies : Saliha, Nour El Houda, Imene Iche et Loubna.**

**À mon cher mari**, pour la patience et le soutien dont il a fait preuve pendant toute la durée de ce travail et à qui je voudrais exprimer mes affections et mes gratitude ainsi que **ma belle famille**

**AMMARIA**

# Table des matières

---

---

Table des matières .....	1
Introduction générale.....	1
<b>Étude bibliographique.....</b>	<b>4</b>
<b>Chapitre 1 : Etude de la matière végétale.....</b>	<b>5</b>
<hr/>	
A. Généralités.....	5
a. Systématique .....	5
b. Phytogéographie et histoire .....	6
c. Etude phytochimique des différentes parties de la plantes.....	7
d. Plantation.....	8
e. Etude phytochimique des différentes parties de l'espèce.....	9
B. L'activité biologique et usage de la plante .....	12
1- Fleur .....	12
2- Fruit.....	13
3- Graine.....	14
4- Cladode .....	14
<b>Chapitre 2 : La base théorique d'étude in silico .....</b>	<b>17</b>
<hr/>	
A. Docking .....	18
A-1- Définition .....	18
A-2- Principe de Docking.....	18
A-3- Les outils du Docking moléculaire .....	18
B. QSAR .....	19
B-1- Définition .....	19
B-2- Principe .....	19
C-FILTRAGE ADMET-TOX.....	19
➤ Mode de prédiction.....	19
a. Absorption.....	19
b. Distribution.....	20
c. Métabolisme .....	21
d. Elimination .....	22
e. Toxicité.....	22

<b>Chapitre 3 : Valorisation des cladodes .....</b>	<b>24</b>
<hr/>	
A. Généralités.....	24
1. Morphologie .....	24
2. Constitution phytochimique .....	25
3. Rappel sur les protéines et les pectines .....	26
3.1. Les protéines.....	26
3.2. Les pectines .....	26
B. Application cosmétologique cas de shampooing :.....	27
1. Shampooing.....	27
1.1. Définition.....	27
1.2. Les types.....	27
1.3. La composition .....	28
C. Application au covid 19, cas de supplémentation des patients .....	29
1. Définition.....	29
2. La physiopathologie .....	29
3. Traitement .....	30
4. Cladodes et covid (Etat de l'art).....	31
<b>Étude Expérimentale.....</b>	<b>33</b>
<b>Chapitre 1 : Matériel et méthode.....</b>	<b>35</b>
<hr/>	
I- VALORISATION DES CLADODES .....	35
1- Détermination de la teneur en cendres .....	35
2- Teneur en eau .....	35
3- Détermination du rendement d'extraction .....	36
II- LA TENEUR EN PROTEINES .....	36
III- LA TENEUR DES PECTINES .....	38
IV- FILTRAGE ADME/TOX ET RESSEMBLANCE AU MEDICAMENT.....	39
1- Matériel Outils informatiques.....	39
2- Programmes et applications informatiques.....	39
✓ Méthodes .....	43
a- Récolte structurelle.....	44
b- Filtrage ADME / TOX .....	44
V- ESSAIS DE FORMULATION .....	53
A- Etude de la formulation .....	53
a- Choix de la forme galénique.....	53

b-	Choix des actifs et de leurs concentrations.....	53
c-	Choix des excipients.....	53
d-	Procédé de formulation de shampooing .....	56
e-	Contrôle qualité .....	57
<b>Chapitre 2 : Résultat et discussion .....</b>		<b>60</b>
<hr/>		
I-	VALORISATION DES CLADODES .....	60
1-	Teneur en cendres.....	60
2-	Teneur en eau .....	60
3-	Détermination du rendement d'extraction.....	60
II-	LA TENEUR DES PROTEINES .....	61
III-	LA TENEUR DES PECTINES.....	63
IV-	FILTRAGE ADME/TOX ET RESSEMBLANCE AU MEDICAMENT.....	64
a.	Récolte structurelle.....	64
b.	Filtrage ADMET/TOX .....	67
1.	L'absorption .....	67
2.	Distribution.....	74
3.	La ressemblance médicamenteuse.....	74
4.	PAIN.....	78
5.	Toxicité.....	79
6.	Prédiction d'activité .....	83
7.	Accessibilité synthétique (SA) .....	84
V-	ESSAI DE FORMULATION.....	85
	Contrôle qualité .....	85
1.	Analyse organoleptique.....	85
2.	Analyse physico-chimique .....	86

**Conclusion**

**Références**

# Liste des figures

---

Figure 1: Répartition géographique mondiale d' <i>Opuntia</i> .....	6
Figure 2 : Les différentes parties du Figuier de Barbarie (photos : source auteur) .....	8
Figure 3: la technique de bouturage et l'emplacement des cladodes (plantation) dans le sol. ....	9
Figure 4: Résultat de bouturage réalisé à Djeballa .....	9
Figure 5 : Les différentes étapes de la découverte d'un médicament.....	17
Figure 6 :Docking moléculaire (Arba 2009). ....	18
Figure 7: morphologie des cladodes du Figuier .....	25
Figure 8: morphologie des cladodes du figuier de Barbarie (a) : Coupe transversale (CT) de l'ensemble de la cladode ; (b) : CT des couches extérieures de la cladode montrant la peau Chlorenchyme (CH), vaisseaux conducteurs (V), parenchyme (C) ; (c) : CT de la peau montrant un hypoderme à parois épaisse ; (d) : CT du chlorenchyme avec des plasmides et des cristaux oxalate (Ginestra, Parker et al. 2009).....	25
Figure 9 : préparation du jus de cladode .....	35
Figure 10 : interface du site pubChem.( <a href="http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/">http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/</a> ) .....	39
Figure 11 : L'interface ChemDraw .....	40
Figure 12 :L'interface PkCSM ( <a href="http://structure.bioc.cam.ac.uk/pkcsm">http://structure.bioc.cam.ac.uk/pkcsm</a> ). ....	40
Figure 13 :L'interface SwissADME ( <a href="http://www.swissadme.ch/">http://www.swissadme.ch/</a> ).....	41
Figure 14 :L'interface AdmetSAR ( <a href="http://lmmd.ecust.edu.cn/admet2/about/">http://lmmd.ecust.edu.cn/admet2/about/</a> ) .....	41
Figure 15 :L'interface OSIRIS ( <a href="https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/">https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/</a> ). ....	42
Figure 16 :L'interface Protox ( <a href="https://tox-new.charite.de/protox_II/">https://tox-new.charite.de/protox_II/</a> ). ....	42
Figure 17 :L'interface Molinspiration ( <a href="https://www.molinspiration.com/">https://www.molinspiration.com/</a> ) . ....	43
Figure 18 : l'organigramme représentatif des étapes de l'étude.....	44
Figure 19 : Lauryl ether sulfate de sodium ( SLES).....	54
Figure 20: pycnomètre calibré.....	58
Figure 21 : shampooing commercialisé.....	59
Figure 22 : variabilité de la teneur en eau en fonction de temps . ....	61
Figure 23 : courbe d'étalonnage de sérum albumine bovine .....	62
Figure 24 : Pectines séchés.....	63
Figure 25: boild eggs des 7 meilleurs ligands de SwissADME .....	71
Figure 26: boild eggs des 16 molécules SwissADME .....	72
Figure 27 :Radars de biodisponibilité orale des ligands L1, L2 , L3, L4, L5, L6, L8, L9, L10, L11, L12, L13 ,L14 et L15. La zone colorée est l'espace physico-chimique propice à la biodisponibilité oral (SwissADME). ....	74
Figure 28: Pan Assay interference Structures <a href="http://www.swissadme.ch/index.php">http://www.swissadme.ch/index.php</a> .....	79
Figure 29:shampooing témoin négatif et l'échantillon.....	86
Figure 30: les volumes de la mousse du shampooing élaboré et commercialisé après 1 min .....	88
Figure 31 : les volumes de la mousse du shampooing élaboré et commercialisé après 20 min. ....	88
Figure 32: les résultats d'analyse après la première et la deuxième utilisation.....	89

# Liste des tableaux

---

Tableau 1: les travaux de recherche menés sur des molécules pouvant être issues des raquettes du figuier de barbarie .....	31
Tableau 2: gamme d'étalonnage de sérum albumine bovine .....	37
Tableau 3: Liste qualitative et quantitatives des ingrédients et leurs fonctions .....	56
Tableau 4: Rendement d'extraction du jus des cladodes d' <i>Opuntia ficus-indica</i> en fonction du temps (période : Octobre-Juin). .....	60
Tableau 5: La répartition des résultats du DO de dosage des protéines .....	62
Tableau 6: Donnés avant et après le séchage. ....	63
Tableau 7: Les identifiants CID , SMILES et structures des molécules testées.....	64
Tableau 8: Les paramètres pharmacocinétiques et toxicologiques évalués des 16 composés par le Pk <sub>cs</sub> m. ....	68
Tableau 9: Propriétés pharmacocinétiques et chimie médicinale des 16 molécules ( SwissADME)...	70
Tableau 10: Le profil ADMET des ligands testés en utilisant admetSAR. ....	71
Tableau 11 : Drug-likeness prediction through OSIRIS Property Explore .....	76
Tableau 12 : Lipenski 's rule of five from SwissADME.....	77
Tableau 13 : Drug-likeness, lead-likeness, and PAINS parameters of best c ompounds by SwissADME.....	78
Tableau 14: Risques de toxicité prévus. ....	80
Tableau 15 : Rapport sur la toxicité organique, la toxicité et les voies de réponse au stress par Protox. ....	81
Tableau 16 : Classement de toxicité des composés testés selon leurs valeurs LD50. ....	82
Tableau 17: La prédiction du score de la bio-activité pour des cibles médicamenteuses telles que les ligands du récepteur couplé aux protéines G (GPCR), les inhibiteurs de kinase et de protéase (KI et IP), les modulateurs de canaux ioniques (ICM) et le ligand du récepteur nucléaire (NRL) par Molinspiration .....	83
Tableau 18:: les caractères organoleptiques de shampooing élaboré .....	86
Tableau 19: Comparaison de pouvoir moussant et de la stabilité de la mousse du shampooing testé et commercialisé.....	87

# Liste des abréviations

---

**ACE 2** : Enzyme de conversion Angiotensine 2

**ADN** : Acide Désoxyribose Nucléique

**ADN** : Acide désoxy ribonucléique

**ADMET** : Absorption, Distribution, Métabolisme, Élimination, Toxicité

**AGE**: Acides Gras Essentiels

**APG III**: [anglaise] *Angiosperm Phylogeny group*

**ARA** : antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II.

**ARN**: Acide ribonucléique

**BHE** : barrière hématoencéphalique

**BOILED-Egg** : [anglais] Perméation *Brain or intestinal*

**CAPB**: Cocamidopropyl betaine

**CID**: [anglais] *coefficient of intrinsic dependence*

**CYP450** : cytochromeP450

**DL50** : dose létale 50

**Ds** : score de médicament

**EDTA** : Ethylènedianine tétra-acétique

**GI** : Gastrointestinal

**GPCR** : Ligand du récepteur couplé à la PG

**HBD** : Nombre de donneurs de liaison

**HIA**: [anglais] *humain intestinal absorption*

**His+** **His-**: Histidine -/+

**HIV** : [anglais] *human immunodeficiency virus*

**ICM** : Modulateur des canaux ioniques

**IE** : inhibiteur d'enzyme

**INF1** : Interféron de type 1

**IP** : Inhibiteur de protéase

**KI**: Inhibiteur de kinase

**LDL**: **L**ow density lipoprotein

**MAO**: Monoamine oxydase

**MR** : Nombre des accepteurs de liaison

**MR**: Réactivité molaire

**MW**: [anglais] *Molecular weight*

**NR** : Récepteur Nucléaire

**NRL** : ligand des récepteurs nucléaire

**PAIN**: [anglais] *Pan Assay interference structure*

**QSAR** : relation quantitative structure-activité

**QSPR** : relation quantitative structure-propriété

**SA** : Accessibilité synthétique

**SARS-CoV-2** : [anglais] *Severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*

**SDRA** : syndrome respiratoire aigüe.

**SLES** : Lauryl ether sulfate de sodium

**SMILES**: [anglais] *simplified molecular-input line-entry system*

**SNC** : système nerveux centrale

**TA** : tensioactif

**TMPRSS2** : protéase transmembranaire à sérine 2

**TPSA** : [anglais] *Topological polar surface area*

**VD<sub>ss</sub>** : volume de distribution

# Introduction générale

---

Les plantes médicinales représentent une source inépuisable de substances naturelles bioactives. Les différents usages connus des plantes sont liés à la grande diversité des molécules chimiques qu'elles contiennent.

Depuis toujours, l'homme n'a jamais cessé l'exploit des sources naturelles des différentes parties des plantes dans les domaines alimentaires, cosmétiques, médicinaux et pharmaceutiques. (Mouden, Boujnah et al. 2016)

Le figuier de Barbarie (*Opuntia ficus indica*) en fait un exemple typique de cette richesse végétale ; originaire de Mexique, cet arbuste a été utilisé comme remède naturel contre le cholestérol, le diabète du type II, l'adénome prostatique et brûlure ... (Pimienta-Barrios 1994). Au Maroc, cette plante est très cultivée dans la région du sud avec une évolution de plantation remarquable ces dernières années. (Arba 2004; Arba 2009)

En Algérie ; cette espèce reste encore sous-exploitée et peu valorisée malgré son abondance et la politique agricole encourageant la valorisation des zones arides et le développement de cultures qui s'adaptent au réchauffement climatique. Le figuier de Barbarie représente un exemple de ces espèces adaptées au climat aride et semi-aride.

Ces dernières années, le monde commence à s'intéresser aux huiles fixes des pépins (grains) du figuier de barbarie grâce à ses propriétés cosmétologiques, anti-oxydante et anti-âge. Le coût de cette huile est excessivement élevé en vue de ces vertus cosmétologiques, ainsi que son rendement d'extraction faible. (Boudilmi and Mehoulas 2020).

Dans le but de mise en valeur d'autres parties de l'espèce en Algérie, nous nous sommes orientées vers les cladodes qui sont encore mal connus par le grand public, mais largement consommés au Mexique comme légume. (Pimienta-Barrios 1994)

Plusieurs travaux ont été menés sur les cladodes du figuier de barbarie à savoir les travaux de Schweizer, Boutakiout et d'autres s'appuyant sur leur potentiel bénéfique nutritive, socio-économique, phytochimique, ainsi que des propriétés cosmétologiques démêlantes de son gel sur les cheveux. (Martini 2002) (Schweizer 1999; Boutakiout 2015)

Dans cet état d'esprit nous avons posé la problématique suivante :

**Peut-on valoriser le cladode du figuier de barbarie par une étude du profil pharmacocinétique, toxicologique, et d'activité thérapeutique probable in silico, ainsi que l'intérêt potentiel sur la chevelure in vitro ?**

L'objectif principal de cette étude était d' :

-étudier le profil pharmacocinétique et toxicologique du cladode de figuier de barbarie in silico.

L'objectif secondaire de cette étude était de :

-formuler et contrôler un produit à usage cosmétologique à partir du cladode du figuier de barbarie.

-évaluer l'activité démêlante de la formule préparée sur la chevelure.

Pour cela, et dans un premier temps une étude a été menée sur le cladode du figuier de Barbarie « *Opuntia ficus indica* » afin d'évaluer le profil pharmacocinétique, toxicologique des molécules issues du cladode décrites par leurs activités thérapeutiques probables. Une application sur la COVID 19 a été proposée.

Dans un second moment, une valorisation de son suc par dosage des protéines totales, de pectines ainsi qu'un essai de formulation, contrôle et évaluation de l'action démêlante du shampooing préparé exploitant ainsi les différents bienfaits des substances renfermées dans les cladodes, ont été effectués.

Le présent manuscrit est organisé en deux parties : une partie bibliographique et une partie expérimentale.

La partie bibliographique comporte trois chapitres à savoir : l'étude de la matière végétale de la plante avec un aspect phytochimique d'activité biologique ; les bases théoriques des études in silico et le système ADMET, et le troisième présente un aperçu général sur le covid 19 et les shampooings comme sujet d'application des cladodes du figuier de barbarie.

La partie expérimentale expose les différentes manipulations envisagées au cours de ce travail à savoir :

- Une étude de l'ADMET des molécules issues des cladodes de cette plante
- Une récolte du cladode de *Opuntia ficus indica* : une extraction du suc et un dosage des protéines et des pectines à partir de ce dernier.
- Une partie galénique : consiste à un essai de formulation d'un shampoing à base du suc des cladodes », contrôle de la formule galénique obtenue et évaluation de son activité démêlante.

# **Étude bibliographique**

# Chapitre 1 : Etude de la matière végétale

---

## A. Généralités

Le figuier de barbarie appartenant au genre d'*Opuntia*, son nom vient du Grec latin « *Opuntius d'Oponite* » inspiré d'une ville de Grèce antique.(Schweizer 1999)

Ce genre présente une grande diversité de cactus, contenant environ 300 espèces, se caractérise par sa résistance aux conditions climatiques extrêmes et aux conditions environnementales. La plupart de ces espèces produisent des fruits sauvages, colorés et comestibles. (Boutakiout 2015)

Utilisé dans le domaine de la santé, l'alimentation humaine et le fourrage pour le bétail, toutes les parties de la plante sont exploitées à savoir les cladodes, les fruits, les pépins, les pétales et les fleurs ; (Jones, Marion et al. 1976) ;constituant ainsi une source de rente économique pour plusieurs pays du monde .(Schweizer 1999)(Jones, Marion et al. 1976)

### a. Systématique

*Opuntia ficus*, est une plante du genre d'*Opuntia* appartenant à la famille des cactacées qui comprend environ 1600 espèces ; une grande diversité se trouve au Mexique qui abrite à elle seule 669 espèces (Reyes-Agüero and Valiente-Banuet 2006).

Le genre *Opuntia* subdivisé à son tour en quatre sous-genres : *Platyopuntia*, *Cylindropuntia*, *Tephrocactus* et *Brasiliopuntia*, Le sous genre *Platyopuntia* comprend 150 à 300 espèces, parmi lesquelles on cite l' *Opuntia ficus indica* (Dubeux Jr, Dos Santos et al. 2006).

Selon la classification phylogénique APG III (Angiosperm Phylogeny group) l'espèce *ficus indica* est classée comme suit : (Reyes-Agüero and Valiente-Banuet 2006)

Règne : *Archéplastides*

Clade : *Angiospermes*

Ordre : *Caryophyllales*.

Famille : *Cactaceae*.

Sous-famille : *Opuntioïdées*

Groupe : *Opuntiaeae*

Genre : *Opuntia*.

Sous-genre : *Platyopuntia*

Espèce : *O- ficus-indica*

## **b. Phytogéographie et histoire**

Le figuier de barbarie est originaire des régions arides et semi-arides d'Amérique tropical (Mexique et sud des Etats Unis) , connu chez les mexicains par le nom « Nopal » dérivant de Nochtli de Nahuatl(i,e : le synonyme du figuier de barbarie dans la langue des Aztèques) .(Schweizer 1999)

Au 16ème siècle , les espagnols l'introduisirent en Europe et en Afrique du nord, puis la plantation de cette dernière a été répandue dans le bassin méditerranéen , l'inde, le philippine , la chine et l'Indochine (Boutakiout 2015). « hendi » , « hindia » , « zaâboul » , et « aknari » sont des noms utilisés dans la région du Maghreb arabe pour désigner cette plante , en plus d'autres noms dans le monde comme le figuier des Indes, la figue du désert, le nopal, la semelle du pape et figuier d'Espagne .(Boudilmi and Mehous 2020)

En Algérie, à l'exception des régions montagneuses et sahariennes ,la culture algérienne est répartie dans les wilayas de Boumerdes, Blida, Tipaza, Tissemsilt, Relizane, Mostaganem, Ain-Témouchent, Oran, mascara, Sidi-Bel Abbès et Tlemcen (Boudilmi and Mehous 2020) . La répartition géographique de l'espèce *Opuntia spp* est présentée dans la **figure 01**.



**Figure 1: Répartition géographique mondiale d'*Opuntia***

### c. Etude phytochimique des différentes parties de la plantes

L'*Opuntia ficus indica* est une plante vivace arborescente, ligneuse et robuste d'environ 3 à 6 m de hauteur, caractérisée par des tiges en forme aplatie charnue ou ovoïde couramment appelées « cladodes » ou « raquettes » (Feugang, Konarski et al. 2006), des racines charnues et superficielles capables en cas d'aridité prolongée d'atteindre les couches de sol les plus profondes. (Nefzaoui and Salem 2002)

Le figuier de barbarie donne des fleurs et des fruits en abondance. Dans les steppes algériennes, la forme inerme (*O. ficus-indica*) et épineuse (*O. megacantha*) du figuier de Barbarie sont les variétés les plus répandues (Arba, Aich et al. 2000). La **figure 02** présente les différentes parties du figuier de barbarie à DJEBALLA, EL GHRAYMA.

**Les cladodes** : les cladodes ou raquettes sont des tiges plates de couleur vert-mat, de 30 à 50cm de longueur, de 15 à 30cm de largeur et 1.5 à 3cm d'épaisseur à cuticule (i.e : pellicule formée de cutine qui revêt les tiges et les feuilles des plantes) cireuse constituant la cutine, limitant la transpiration de la plante et la protégeant contre les prédateurs (Scheinvar, Inglese et al. 1995). Elles assurent la fonction chlorophyllienne tout en formant des sortes de branches lorsqu'elles s'unissent. (Schweizer 1999)

**Les feuilles** : sur les cladodes jeunes apparaissent des feuilles fragiles, éphémères, rudimentaires et caduques, caractérisées par les bourgeons typiques des cactacées au nombre de 150 par cladode, appelés les aréoles. Leurs méristèmes (i.e : zone de cellules indifférenciées en division active à l'origine de l'ensemble des tissus et des organes en croissance chez les végétaux) produisent des épines. (Sudzuki Hills 1995)

**Les fleurs** : En général, la floraison a lieu en avril, mai, dans les climats tempérés (Potvin, Bilodeau et al. 2011). L'inflorescence du figuier de barbarie se présente sous forme des fleurs hermaphrodites et solitaires, poussées généralement par les aréoles marginales aux sommets des cladodes âgés d'un an. Chaque aréole donne une seule fleur, de couleur jaune, rouge ou orange à l'approche de la sénescence de la plante, large de 4 à 10cm. Leur nombre varie selon les facteurs physiologique et la position des cladodes sur la plante (Nerd, Karady et al. 1991).

**Les fruits :** les fleurs donnent naissance aux fruits , une grosse baie ( 67 à 216g) charnue de large spectre de couleur ( jaunâtre, rougeâtre ou blanchâtre ), de forme ovoïde ou piriforme (Moßhammer, Stintzing et al. 2006). Les fruits sont cueillis fin juillet à septembre, dès qu'ils deviennent un peu mous , ayant une pulpe juteuse d'une couleur variant du jaune clair au rouge orangé et de saveur révèle délicieux et subtil , mais ils sont ornés des petites épines(Moßhammer, Stintzing et al. 2006). Cette plante peut donner des fruits deux fois par an dans certains endroits arides et chaudes (Boutakiout 2015). Pour avoir l'optimum de qualité du fruit, les fruits colorés doivent être récoltés quand ils atteignent au moins 50% de leur couleur finale (BHIRA 2012).

**Les graines :** les graines sont indigestes, réniformes ou lenticulaires et caractérisées par leur Dureté. Le nombre des graines dans la fleur est variable selon plusieurs facteurs mais généralement elles sont polysémiques, riches en vitamines et oligoéléments. Ces graines sont une source d'une huile très recherchée (Piga 2004).

**La figure 2** représente les différentes parties de la plante de Djballa.



**Fleur**

**Cladode**

**graines**

**Fruit**

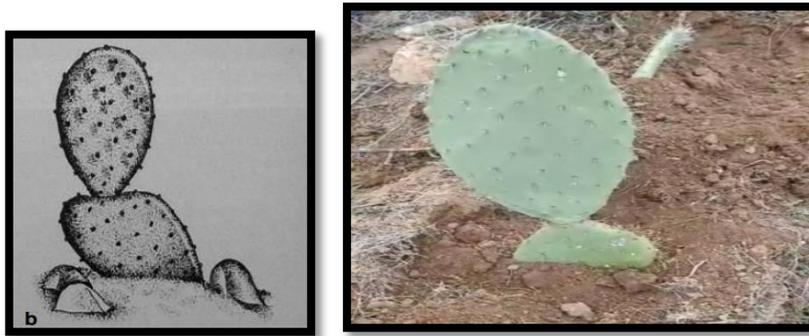
**Figure 2 : Les différentes parties du Figuier de Barbarie (photos : source auteur)**

#### **d. Plantation**

Le moment de la plantation de figuier de barbarie varie en fonction de l'altitude et des conditions environnementales. On note :

La plantation d'automne : pour les zones d'hiver doux de septembre à novembre, de septembre à Octobre est dans une zone hivernale froide ; la plantation du printemps : dans les régions aux hivers doux, en février, mars et avril. Pour les zones fraîches en hiver, la

plantation est en avril et mai (Le Houérou 1996) .Les nouvelles plantations sont effectuées par des grandes boutures de tiges constituées de 4 à 5 cladodes (BHIRA 2012). Puis elles sont séchées durant quelques jours à une semaine afin d'éviter la pourriture, ensuite plantées directement dont la partie basale et placées horizontalement avec une légère inclinaison pour augmenter la surface de contact avec le sol comme montre **la figure 3**. Les racines seront ainsi formées dans 15 jours (Boudechiche 2012).



**Figure 3: la technique de bouturage et l'emplacement des cladodes (plantation) dans le sol.**

Poussées par la curiosité scientifique, un modèle de plantation volontaire a été fait au mois de décembre, à la région de Djballa. Les résultats illustrés dans **la figure 4**.



**Figure 4: Résultat de bouturage réalisé à Djeballa**

#### **e. Etude phytochimique des différentes parties de l'espèce**

##### **Les cladodes**

La composition chimique des cladodes varie en fonction de différents facteurs : l'endroit de la culture, la saison et l'âge de la plante. Les études phytochimiques des cladodes ont démontré :

- une teneur en eau de matière fraîche de 80 à 90% , (Ginestra, Parker et al. 2009) ou 88 à 95 % (Murillo Amador and García 2002).

- 36 à 37% de glucides de l'ensemble de leur poids sec avec une prédominance de: D-galactose, D-xylose, L-arabinose, L-rhamnose et d'acide D-galacturonique(Ginestra, Parker et al. 2009). D'autres matières entrent dans la composition des cladodes à savoir la cellulose, l'hémicellulose, la lignine et les hydrocolloïdes d'où leur capacité de se gonfler. Reste à noter que leur teneur en amidon varie en fonction des saisons(Retamal, Durán et al. 1987).

- Quant à la matière minérale, elle constitue approximativement 50 à 100 mg du poids sec du cladode. Cette valeur varie en fonction des espèces ; essentiellement riche en potassium et calcium, une quantité moins importante de magnésium, de manganèse, du fer, du zinc et du cuivre (Stintzing, Herbach et al. 2005).

- Leurs teneurs en acides organiques diffèrent selon l'âge du cladode et du temps de sa récolte (matin ou soir). L'acide citrique et malonique constituent 178 et 36 /100g du poids sec. Cependant, l'acide malonique est absent dans les cladodes âgés contrairement à l'acide piscidique qui augmente avec l'âge. Selon Teles, Stull et al, une présence de quelques traces d'acide tartrique et succinique est enregistrée (Teles, Stull et al. 1984).Les principaux acides aminés sont la glutamine, suivie par la leucine, la lysine, la valine, l'arginine, la phénylalanine et l'isoleucine (El-Mostafa, El Kharrassi et al. 2014).

- Les cladodes sont dotés d'acides gras surtout l'acide linoléique et linoléique puis de l'acide palmitoléique et oléique (El-Mostafa, El Kharrassi et al. 2014).

Autres : les cladodes sont dépourvus de la vitamine E et les tocophérols par rapport aux autres parties de la plante mais contiennent : la vitamine C, la niacine, la riboflavine, la thiamine et le  $\beta$ -Carotène. Les polyphénols totaux représentés essentiellement par l'acide férulique, l'acide Coumarique, l'acide 4-Hydroxybenzoïque, 3,4-Dihydroxybenzoïque l'acide caféique, l'acide salicylique, et l'acide gallique ; en plus des flavonoïdes. On en dénombre : la rutine, l'iso-quercitine, la nicotiflorine et la narcissine (Guevara-Figueroa, Jiménez-Islas et al. 2010).

## **Le fruit**

L'analyse de la composition de pulpe du figuier de barbarie montre que ce fruit est riche en protéines, fibres, minéraux et hydrates de carbones.

- Pour les protéines, le fruit contient principalement le taurine, l'aspartate, glutamine, proline et histidine (Ali, Al-Khalifa et al. 2014).

- pour les sucres, la lignine, pectines et hémicellulose; saccharose, fructose et glucose en plus de la cellulose comme fibre (Tesoriere, Fazzari et al. 2005).

- pour les minéraux, magnésium, sodium, potassium, manganèse, calcium, zinc, phosphore, fer, cuivre, nickel, chrome et même le molybdène par des teneurs différentes (Tesoriere, Fazzari et al. 2005).

- Pour les lipides, l'acide linoléique, oléique et palmitique par des teneurs modérément élevées en plus d'acide stéarique, myristique et laurique (Tesoriere, Fazzari et al. 2005; Chiteva and Wairagu 2013; Andreu-Coll, Cano-Lamadrid et al. 2019).

- Autres : les polyphénols et flavonoïdes : acide phénolique totale, quercétine, Isorhamnetine, kœmpferole, lutéoléine et isorhamnetine glycosides (Galati, Mondello et al. 2003; Fernández-López, Almela et al. 2010). Pour les vitamines, la pulpe de fruit d'*opuntia* est considérée comme source des différentes vitamines telle que la vitamine C et E et les tocophérols même la vitamine K dans les épiluchures (Andreu-Coll, Cano-Lamadrid et al. 2019).

## **Les graines**

Ces dernières années, les recherches de la caractérisation et de la détermination de la composition phytochimique des graines se sont multipliées vu l'intérêt apporté à l'huile fixe extrait des graines.

Les graines du figuier de barbarie contiennent des protéines, des acides aminés, des fibres, des graisses, des glucides et des minéraux tel que le magnésium, sodium, potassium, manganèse, calcium, zinc, fer, phosphore et des vitamines tel que la vitamine E, les tocophérols aussi de la vitamine K (Chougui, Tamendjari et al. 2013).

Le péricarpe de la graine de la figue de barbarie contient des oses simples tel que le rhamnose, arabinose, xylose, mannose, galactose et glucose (Habibi 2004). Les acides gras sont majoritairement représentés par l'acide linoléique, l'acide oléique, l'acide stéarique et palmitique (Ramadan and Mörsel 2003).

Les analyses phytochimiques des graines révèlent une composition en polyphénols, flavonoïdes et tannins (Chougui, Tamendjari et al. 2013).

## **La fleur**

La fleur contient essentiellement des protéines , des minéraux , de cellulose , de lignine et des sucres tel que le rhamnose, arabinose, xylose, mannose, galactose et glucose (Habibi 2004).

- Des polyphénols et des flavonoïdes; acide gallique, quercétine 3-o-rutinoside, kaempferol 3-o-rutinoside, 5 quercétine 3-o-glucoside, isorhamnetin 3-o-robinobioside, isorhamnetin 3-o-galactoside, isorhamnetin 3-o-glucoside et kaempferol 3-o-arabinoside. (Clark, Brown et al. 1980)

- Des vitamines tel que vitamine C formant aussi du calcium, du fer, du magnésium et du zinc (Alimi, Hfaiedh et al. 2010).

## **B. L'activité biologique et usage de la plante**

Toutes les composantes de figuier (fleurs, raquettes, fruits, graine) présentent de multiples intérêts et diverses utilisations.

### **1- Fleur**

Les fleurs de l'*Opuntia* sont comestibles. Les mexicains les consomment à la manière d'asperge en raison de leurs richesse en vitamine C, calcium, fer, magnésium et en zinc (RECHAM and de GS1 Algeria 2015; Boudilmi and Mehoulas 2020) .

Séchées, elles sont préparées en tisane pour leurs propriétés vermifuges et astringentes, et constituent également un traitement naturel de l'hypertrophie bénigne de la prostate (Arba 2009) et sont utilisées en tant qu'un anti-inflammatoire et antihémorroïdale (Boudilmi and Mehoulas 2020). Elles constituent une source nutritive très appréciée par les abeilles, d'où la possibilité de développer d'apiculture en parallèle (Arba 2009) .

L'extrait hexanique de la fleur a présenté un pouvoir antimicrobien *in vivo* et *in vitro* sur des modèles de bactérie comme *Campylobacter jejuni*, *Campylobacter coli*, *Vibrio cholerae*, *Proteus mirabilis*, *Staphylococcus aureus*, *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa* et *Bacillus subtilis* (Sánchez, García et al. 2010; Castillo, Heredia et al. 2011; Yasmeen, Hashmi et al. 2012) .

## **2- Fruit**

Les fruits d'*Opuntia* sont comestibles aussi au Mexique et dans le sud des Etats Unis (Habibi 2004) . Ils sont riches en vitamine C et en calcium (Linnemann, Azam-Ali et al. 1993) . Il peut être consommé à l'état frais, bouilli dans l'eau ou séché (Saenz 2000).

Selon l'étude de Sharma et Blois (Blois 1958; Sharma and Bhat 2009) les composés phénoliques, flavonoïdes et pigments de types bétalaines contenant le jus de fruit , possèdent des activités anti-radicalaires plus importantes que celle de la vitamine C. Ainsi que, les jus bruts présentent des activités plus élevées que celles des composés qui les constituent. Les jus issus de la couleur pourpre possèdent des activités anti-oxydantes plus élevées que ceux issus des fruits de couleur jaune orange (BARBARIE 2006).

### **A. Vinaigre d'*Opuntia***

Boudilmi et Mehoulas ont démontré que ce vinaigre gastronomique extrait de la pulpe de figue avec son arôme riche, savoureux et fruité, sa légère acidité et son goût très raffiné, à plusieurs qualités nutritives et cosmétiques. Outre les propriétés amincissantes, antioxydants et cicatrisantes du figuier de barbarie et de son fruit, ce vinaigre stimule la flore intestinale, améliore la digestion et renforce les défenses naturelles (Boudilmi and Mehoulas 2020) .

### **B. Effet anti-cancéreux**

Des études suggèrent que l'extrait du fruit du cactus, inhibe la prolifération des cellules cancéreuses et supprime la croissance tumorale dans le cas du cancer de l'ovaire chez la souris (Kaur, Kaur et al. 2012) . Les scientifiques ont récemment observé les effets anticancéreux de la bétalaïne isolé de l'*Opuntia ficus-indica* sur les mélanomes (cancer de la peau) chez la souris (Kaur, Kaur et al. 2012) .

### **C. Effet neuro-protecteur**

L'extrait de méthanol des fruits des variétés d'*Opuntia ficus indica* a révélé une importante efficacité dans la lutte contre les dommages neuronaux induits par les radicaux libres dans les cultures corticales de souris (Dok-Go, Lee et al. 2003) .

Parmi les constituants isolés du les fruits d'*Opuntia ficus indica*, les trois flavonoïdes (quercétine, dihydroquercétine et quercétine 3-méthyl éther) s'avèrent efficaces dans la protection des cellules corticales du rat (Kaur, Kaur et al. 2012).

### **3- Graine**

Les substances naturelles issues de cette graine ont des intérêts multiples. En effet, la graine est une partie riche en matière grasse, elle peut être exploitée pour l'extraction des huiles à usage alimentaire, pharmaceutique, médical et cosmétique (Ennouri, Evelyne et al. 2005).

#### ***a. Importance agro-alimentaire***

La farine de graine d'*Opuntia ficus indica* contient 16.5 % de protéines et 48 % de fibres cette farine est utilisée en agroalimentaire grâce à sa haute valeur nutritive (Boudilmi and Mehouas 2020) . Elles sont caractérisées par leur richesse en xylane doué d'applications très diverses, pouvant aller de l'industrie plastique, de la papeterie à des applications médicales. Les dérivés alkyles amphiphiles de xylanes possèdent des propriétés émulsifiantes excellentes, et sont largement utilisés dans le domaine agroalimentaire (Ennouri, Evelyne et al. 2005).

#### ***b. Importance médicale***

Récemment, il a été montré que l'addition de la poudre de graines dans l'alimentation diminue la concentration en glucose sérique, augmente le glycogène dans le foie et le muscle squelettique (Galati, Tripodo et al. 2003; Ennouri, Evelyne et al. 2005) , ce qui suggère une application potentielle pour le diabète (Berraaouan, Abderrahim et al. 2015) . Aussi l'augmentation de leur apport réduit les risques de maladies cardio-vasculaires et maladies coronariennes (Mohammed, Khawla et al. 2020) .

#### ***c. Intérêt cosmétique***

Les graines de la figue de barbarie sont riches en acides gras polyinsaturés, en stérols et en vitamine E (Boudilmi and Mehouas 2020), elle est utilisée comme antiride naturel et pour la fabrication des crèmes dermiques antiâge (LaBella 1991) et elle lutte contre les agressions du temps et ce grâce à son taux élevé en antioxydants et en acides gras essentiels (**AGE**) (Belkacem and Hammiche 2015), qui redonnent à la peau son tonus et sa fermeté . Cette poudre est utilisée comme exfoliante (Tremblin and Marouf 2021) .

### **4- Cladode**

#### ***a. Intérêt nutritionnel***

Les jeunes cladodes sont appelés "Nopalitos" au Mexique où ils sont considérés comme un légume traditionnel depuis des siècles. Ils sont consommés à l'état frais ou après cuisson en tant que légume vert (Linnemann, Azam-Ali et al. 1993). Ils sont riches en hydrate de

carbone, en protéines, en vitamine C et en bêta carotène. les cladodes sont utilisés comme un ingrédient dans une diversité des plats tels que les sauces, les salades, les potages, les ragouts, les boissons et les desserts (Feugang, Konarski et al. 2006) .

***b. Effet anti-inflammatoire et analgésique***

L'étude de Lee, Hyun et al a montré que les extraits de la raquette réduisent la lésion gastrique chez le rat (Lee, Hyun et al. 2002) .Différentes études ont été effectuées sur l'action analgésique et anti-inflammatoire de genre *Opuntia* par l'utilisation d'extrait des raquettes lyophilisées, ou leurs phytostérols (Kaur, Kaur et al. 2012). Le  $\beta$ -Sitostérol est identifié comme le principal anti-inflammatoire actif d'extrait de raquette (Kaur, Kaur et al. 2012).

***c. L'activité anti oxydante***

Les effets bénéfiques des polyphénols du cladode sur la santé pourraient être conditionnés par leur action antioxydante. Les cladodes d'*Opuntia ficus-indica* sont riches en nicotiflorine qui, à travers des propriétés anti-inflammatoires et mécanismes neuroprotecteurs, s'est avéré réduire la taille de l'infarctus cérébral, atténuer les troubles neurologiques déficits induits par l'ischémie (Li, Guo et al. 2006).

***d. Effet anti-diabétique***

L'*Opuntia ficus indica* peut être efficace dans la réduction de la glycémie (Cicero, Derosa et al. 2004) . En effet, une étude portant sur l'évaluation de l'activité hypoglycémiant d'un extrait épuré des cladodes sur des rats rendus diabétiques, a montré que la glycémie et l'hémoglobine glycosylée ont été réduites aux valeurs normales par un traitement combiné d'insuline et d'extrait des cladodes. Quand l'insuline a été retirée du traitement combiné, l'extrait seul des cladodes a maintenu la glycémie chez les rats diabétiques (Feugang, Konarski et al. 2006) . Ces observations ont été expliquées par l'induction potentielle de la sécrétion de l'insuline, convertissant le glucose en glycogène (Feugang, Konarski et al. 2006) .

***e. Effet anti-hyperlipidémique et anti-hypercholestérolémique***

Galati, Tripodo et al ont trouvé que les niveaux de cholestérol, de **LDL** et de triglycéride dans le plasma des rats étaient fortement réduit après 30 jours d'une administration quotidienne de 1 g/kg des cladodes lyophilisés d'*Opuntia ficus indica* (Galati, Tripodo et al. 2003).Ainsi que la consommation de l'*Opuntia* empêche l'accumulation excessive des graisses dans le sang en améliorant la microcirculation artérielle et veineuse (Stintzing, Herbach et al. 2005) .

***f. Effet anti-viral***

Une étude faite par Ahmad, Davies et al a démontré que l'administration de l'extrait du cladode aux souris, aux chevaux, et aux humains inhibe la réplication intracellulaire d'un nombre d'ADN et d'ARN viral comme Herpes recto virus Type 2, Equine herpes virus, Pseudorabies virus, influenza virus, le virus de la maladie respiratoire syncitial et **HIV-1** (Ahmad, Davies et al. 1996). Une inactivation des virus extracellulaires a été également rapportée par les mêmes auteurs.

***g. Effet Anti-ulcère***

Les raquettes de l'*Opuntia ficus-indica* sont utilisées en médecine traditionnelle dans plusieurs pays dont l'Italie et Sicile pour leur activité cicatrisante (Kaur, Kaur et al. 2012) . Récemment, plusieurs études ont montré que les raquettes sont riches en mucilage et en pectines, présentent une activité cyto-protective dans la prévention de l'ulcère gastrique (Galati, Monforte et al. 2001; Galati, Pergolizzi et al. 2002) .

***h. Anxiolytique***

La raquette peut être un tranquillisant naturel ; des chercheurs ont suggéré que ce serait dû à la berbérine et à un autre alcaloïde encore indéterminé (BENABDALLAH and DAOUD 2017) .

***i. Femmes enceintes***

Chez les Aztèques, les femmes enceintes consommaient le nopal sous toutes ses formes car il était considéré comme le meilleur des fortifiants et un excellent galactogène (Schweizer 1999).

***j. Utilisation cosmétique***

Le mucilage des cladodes est utilisé dans la fabrication des shampooings, des assouplissants des cheveux, des crèmes dermiques et des laits hydratants ,il est également utilisé depuis longtemps par les femmes rurales au Maroc pour assouplir leurs cheveux (Arba 2009) .

Certains produits sont retrouvés sur le marché de pays européens utilisés comme minceurs sous forme de comprimés captés les graisses, absorbés les sucres et maintenus une glycémie normale.

[https://www.amazon.fr/Nutreov-Slim-Success-900 G%C3%A9lules/dp/B07PWQDXNF](https://www.amazon.fr/Nutreov-Slim-Success-900-G%C3%A9lules/dp/B07PWQDXNF) .

## Chapitre 2 : La base théorique d'étude in silico

Toute substance doit passer par plusieurs étapes avant sa validation comme principe actif médicamenteux destiné à traiter une pathologie donnée. La figure 5 schématise grossièrement ces différentes étapes.

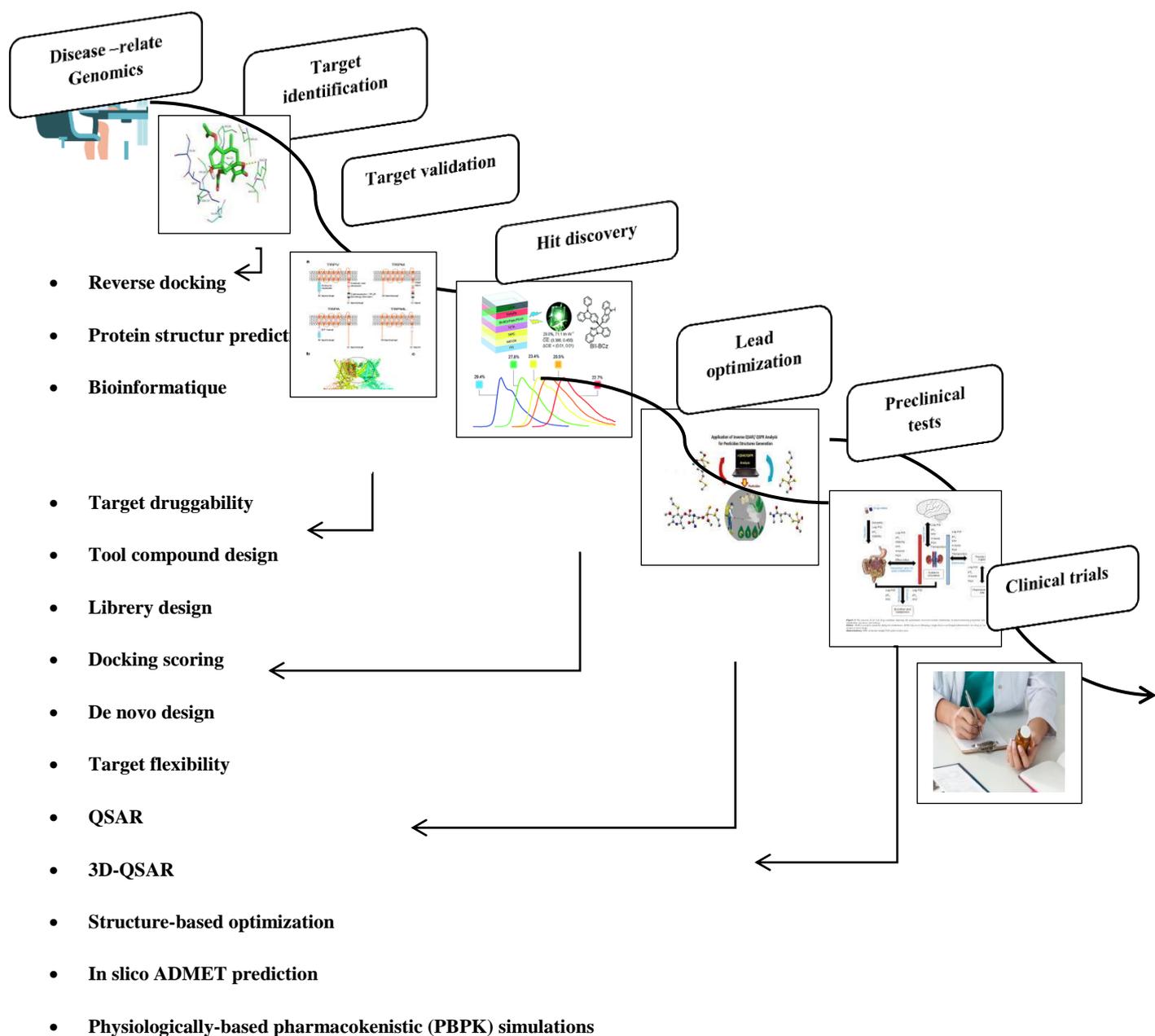


Figure 5 : Les différentes étapes de la découverte d'un médicament

## A. Docking

### A-1- Définition

Le Docking est une technique informatique qui prédit l'orientation d'une molécule par rapport à une autre pour avoir le complexe le plus stable. Il est fréquemment utilisé sur l'étude de la cible moléculaire des médicaments et réduire les essais expérimentaux (Martz 2014).

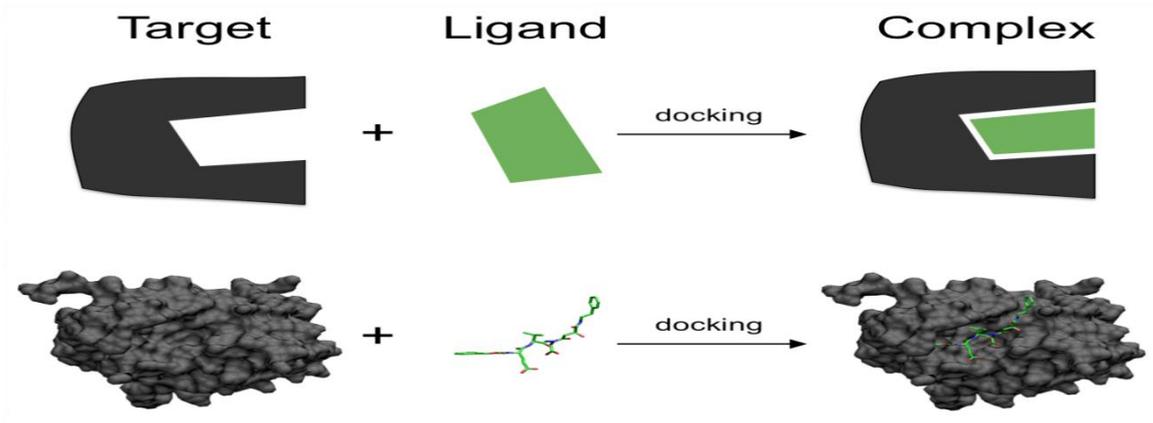


Figure 6 :Docking moléculaire (Arba 2009).

### A-2- Principe de Docking

C'est une technique basée sur la complémentarité des surfaces et l'autre basée sur le calcul de l'énergie du complexe (Arba 2009) à fin de prédire les interactions probables entre des ligands et la structure macromoléculaire . Il se déroule en deux étapes :

- Une étape de positionnement du ligand dans le site choisi de la protéine.
- Une étape d'évaluation des interactions énergétique potentielles entre le ligand et la protéine (Wodak and Janin 1978)

### A-3- Les outils du Docking moléculaire

Les logiciels de Docking sont des outils très utiles en pharmacie et en médecine, car la plupart des principes actifs sont des petites molécules (ligand) conçues avec une protéine cible (récepteur), pour interagir sur les voies biologiques dans lesquelles ces dernière sont impliquées (Habibi 2004).

## **B. QSAR**

### **B-1- Définition**

Les relations quantitatives structure-activité (**QSAR**) sont des relations mathématiques liant la structure chimique et l'activité pharmacologique de manière quantitative pour une série de composés (Boucetta and Melkemi 2013).

### **B-2- Principe**

Le modèle quantitatif QSAR fournit une solution statistique au problème qu'il est difficile de calculer directement les propriétés physiques et biologiques de la structure. L'intérêt du modèle **QSAR** est d'obtenir des informations à partir d'un ensemble de descripteurs numériques qui caractérisent la structure moléculaire pour prédire l'activité biologique de la nouvelle structure (Mombelli 2008).

## **C-FILTRAGE ADMET-TOX**

Le filtre par ADMET-TOX (Absorption. Distribution. Métabolisme. Elimination et Toxicité) repose sur plusieurs critères déterminant les propriétés pharmacocinétiques des molécules et sont actuellement largement utilisés pour sélectionner les molécules les plus aptes à devenir des candidats médicamenteux (Li 2001) .

Les ADMET sont des paramètres cruciaux pour la découverte et l'optimisation de nouveaux médicaments ; l'objectif principal de ces modèles n'est pas de réduire le nombre total de tests in vitro ou in vivo ADMET, mais pour permettre aux scientifiques de mieux focaliser leurs expériences sur les composés les plus prometteux (BENABDALLAH and DAOUD 2017).

### **➤ Mode de prédiction**

#### **a. Absorption**

L'absorption est le processus par lequel le médicament inchangé passe de son site d'administration à la circulation générale. (Ritschel 1986).

#### **➤ *L'absorption intestinale humaine (HIA)***

L'absorption intestinale est le processus pendant lequel les molécules du médicament passent de l'intestin à la circulation générale (administration par voie orale) .L'absorption est

définie par la biodisponibilité absolue (Levêque, Lemachatti et al. 2010) . La quantité de la molécule atteignant la circulation systémique dépend de la quantité absorbée par l'épithélium mais également d'autres processus d'élimination pré-systémique (dégradation des molécules au niveau du site d'application, métabolisme cellulaire, effet de premier passage) (Diquet and Soubrie 1998) .

➤ **Log  $k_p$**

Les relations entre la perméabilité cutanée et les propriétés physicochimiques des médicaments ont été examinées pour établir une méthode prédictive du taux de perméabilité à l'état d'équilibre des médicaments à travers la peau humaine (Morimoto, Hatanaka et al. 1992).

Les propriétés de perméabilité de la peau humaine se divisent en deux catégories : la première dans laquelle le coefficient de perméabilité est corrélé au coefficient de partage, révélé avec les médicaments lipophiles ; et l'autre dans laquelle les coefficients de perméabilité sont presque constants, montrés avec des médicaments hydrophiles (Mitragotri 2003).

La couche cornée, principale barrière de la peau, pourrait être considérée comme une membrane avec deux voies de perméabilité parallèles : voies des lipides et des pores (Mitragotri 2003) .

## **b. Distribution**

La distribution est fonction de la capacité du médicament à franchir les barrières qui peuvent être franchies par diffusion passive ou par l'action de transporteurs (Brake, Gumireddy et al. 2017). Parmi ces barrières on distingue le passage à travers la barrière hémato-encéphalique (**BBB**) :

➤ **Définition**

La **BHE** est la couche de cellules endothéliales microvasculaires du cerveau et joue un rôle central dans la séparation du cerveau du sang (Pardridge 2007). Une pénétration élevée est nécessaire pour la plupart des médicaments ciblant le système nerveux central (**SNC**), tandis que la pénétration de la **BHE** devrait être minimisée pour les médicaments non liés au **SNC** afin d'éviter les effets secondaires indésirables (Pardridge 2007) .

### ➤ **Les mécanismes de diffusion**

La pénétration **BBB** des composés implique des mécanismes complexes. Les composés peuvent traverser la **BHE** par diffusion passive ou via une variété de systèmes de transport (Clark 2003). La nature très complexe de la pénétration **BBB** pose un défi pour son évaluation.

Différentes méthodologies ont été développées pour mesurer le potentiel de nouveaux composés à traverser la BHE, Parmi ces méthodes, les expériences d'absorption cérébrale in vivo, y compris les techniques non invasives et invasives, fournissent la méthode la plus fiable d'évaluation de la pénétration de la **BBB**.

### ➤ **Les paramètres d'estimation de BBB**

Les concepts clés qui sont utilisés pour estimer la perméabilité **BBB** parmi les expériences in vivo incluent le taux et l'étendue de la perméabilité cérébrale, qui sont exprimés principalement en log BB (logarithme du ratio de partage cerveau/sang à l'état d'équilibre) (Clark 2003) .

#### **a. Log BB**

Log BB est le paramètre le plus fréquemment utilisé pour évaluer la pénétration du **BBB** (Clark 2003). Cependant, ce paramètre reflète simplement la concentration totale de médicament dans le cerveau plutôt que de fournir un aperçu de la concentration de médicament libre.

#### **c. Métabolisme**

Le terme de métabolisme fait référence à la transformation, par une réaction enzymatique d'un médicament en plusieurs autres composés actifs ou inactifs au plan pharmacologique. De nombreux tissus peuvent réaliser cette transformation (peau, poumon, rein, intestin...), néanmoins le principal organe métabolique est le foie (les enzymes des microsomes) (Li 2001).

Les enzymes majeures impliquées dans le métabolisme des médicaments, sont les **CYP450** qui représentent ~ 75 % du métabolisme des médicaments (Li 2001).

### ➤ *MetaSite*

Ahlstrom et Ridderstrom et al ont développé MetaSite , un programme de prédiction de sites métaboliques, pour optimiser la stabilité métabolique de la substance étudiée (Ahlström, Ridderström et al. 2007).

### **d. Elimination**

L'élimination d'un médicament de l'organisme se fait principalement par voie urinaire, d'autres voie sont aussi possibles tel que la voie biliaire, respiratoire (dans l'air expiré), cutanée (par la sueur), salivaire, ou dans le lait maternel.

Cependant, Pour un certain nombre de voie d'élimination, un phénomène de réabsorption du médicament peut être rencontré, qui contribue à diminuer ou ralentir l'élimination du médicament. Les mécanismes décrits pour l'absorption sont également retrouvés pour l'élimination (diffusion passive, transport actif, ...) (Ahmad, Davies et al. 1996).

### **e. Toxicité**

La toxicité d'un candidat-médicament est l'un des paramètres les plus redoutés par les développeurs, surtout lorsqu'il entre dans les phases cliniques. En effet, un candidat-médicament présentant des effets secondaires graves lors des phases cliniques est immédiatement abandonné, et ce généralement de manière définitive. Il est donc très important de tenter de prédire la toxicité d'un composé à partir de sa structure lors des phases précoces de développement. La toxicité peut être classifiée selon l'organe affecté ou selon le mécanisme de toxicité (Galati, Monforte et al. 2001) .

### ➤ *Principe*

Les paramètres utilisés pour caractériser la toxicité comprennent la dose létale médiane (**DL50**) et l'index thérapeutique .

Les chimistes informaticiens tentent de prédire les qualités **ADME-Tox** des composés à l'aide de méthodes telles que **QSPR** ou **QSAR** (Galati, Pergolizzi et al. 2002) .

### ➤ **Test d'Ames**

Le test de mutagénicité Ames Salmonella/microsome (test de Salmonella ou test d'Ames) est un test bactérien à court terme , spécialement conçu pour détecter une large gamme de substances chimiques qui peuvent produire des dommages génétiques provoquant des mutations (Stead, Hasselblad et al. 1981).

Le test utilise des souches dépendantes des acides aminés de *Salmonella typhimurium* et *Escherichia coli*, chacun portant différentes mutations dans divers gènes dans l'opéron histidine ; ces mutations agissent comme des points chauds pour les mutagènes qui causent des dommages à l'ADN via différents mécanismes (Zeiger 2019).

Le nombre de colonies révertants induites par boîte est relativement constant, cependant, lorsqu'un mutagène est ajouté à la plaque, le nombre de colonies révertants par plaque est augmenté, généralement de manière dose-dépendante (Tejs 2008) . Un nombre élevé de révertants ( his- à his +) suggère que le mutagène provoque la mutation (Afifi, Eid et al. 2016).

### ➤ **Test carcinogénétique**

Il s'agit de test basé sur des études d'endommagement des chromosomes et/ou des chromatides causé par l'exposition à des agents génotoxiques (Flamand, Meunier et al. 2001). il est utilisé pour détecter des anomalies du caryotype dans les cellules eucaryotes et l'exposition à des composés génotoxiques qui provoquent la fragmentation de l'ADN (Zeiger 2001)

## Chapitre 3 : Valorisation des cladodes

---

### A. Généralités

#### 1. Morphologie

Les tiges qui désignent les cladodes de figuier formant un tissu de base le parenchyme blanc et le tissu de cortex recouverts par poils, trichomes et les épines, forment les aréoles qui caractérisent la famille des cactacées (Anderson 2001).

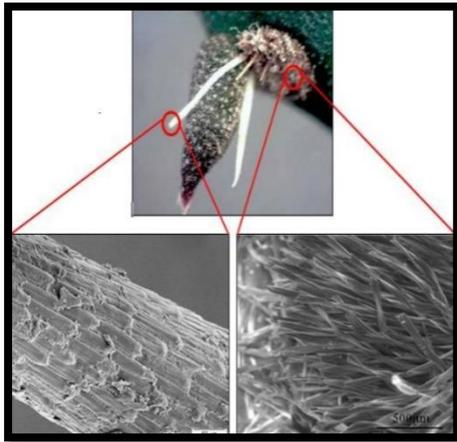
**1.1. La peau** : contient une couche épidermique composée des cellules hypodermiques très résistantes avec un collenchyme lamellaire, formant les deux une forte barrière contre les dommages physiques. La paroi externe est recouverte par une couche cireuse contenant de la cutine qui est une substance résistante à la sécheresse, c'est ce que voulais dire responsable à la régulation du vapeur d'eau et de température de tige(Gibson and Nobel 1986).

**1.2. Le cortex**: est un tissu chlorophyllien nommé chlorenchyme composant des cellules parenchymateuses chlorophylliennes dont la fonction principale est la photosynthèse (Inglese 2018).

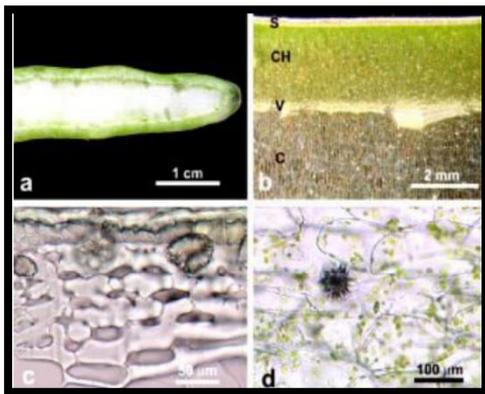
**1.3. Les aréoles**: se forment à partir du court méristème apical\*, distribués en forme hélicoïdales sous la peau (Mauseth 1984) .

Quand le cladode est jeune, les aréoles donnent des nouveaux cladodes, des épines au lieu des feuilles, des fleurs ou racines depuis leurs tissus méristématiques(Sudzuki Hills 1995).

**1.4. Epines** : considérés morphologiquement comme équivalents des feuilles, l'émergence des aréoles en épines au lieu des feuilles caractérise l'espèce *O. ficus indica* (Boke 1944) .



**Figure 8:** morphologie des cladodes du figuier de Barbarie (a) : Coupe transversale (CT) de l'ensemble de la cladode ; (b) : CT des couches extérieures de la cladode montrant la peau Chlorenchyme (CH), vaisseaux conducteurs (V), parenchyme (C) ; (c) : CT de la peau montrant un hypoderme à parois épaisses ; (d) : CT du chlorenchyme avec des plasmides et des cristaux oxalate (Ginestra, Parker et al. 2009)



**Figure 7:** morphologie des cladodes du Figuier

du cladode présentant deux épines,  
une feuille éphémère et plusieurs glochides brunâtres (Malainine, Dufresne et al. 2001)

## 2. Constitution phytochimique

Autres que les 16 substances de faible poids moléculaire déjà décrites dans le tableau à savoir [l'Acide gallique ,Acide coumarique , Acide 3,4-dihydroxybenzoïque ,acide 4-hydroxybenzoïque , Acide férulique ,Acide salicylique ,Isoquercitrine ,Nicotiflorine ,Rutine ,Narcissine ,Vitamine B1« thiamine »,Vitamine B2 « riboflavine », Vitamine B3 « nicotinamide » et Acide palmitoléique ] , les raquettes sont formées aussi par des constituants de grand poids moléculaires dont les protéines avec une teneur variant entre 0,1 et 1 g/100 g (Stintzing, Herbach et al. 2005), et les pectines dont leur teneur peut atteindre 2,25% (Hussain, Khan et al. 2014).

### **3. Rappel sur les protéines et les pectines**

#### **3.1. Les protéines**

##### **a. Structure**

Les protéines sont des macromolécules de type polymère composés par un enchaînement de plusieurs acides aminés constituant la structure primaire de la protéine, cette dernière en se repliant sur elle-même pour former des structures secondaires ; l'arrangement tridimensionnel des protéines grâce aux différents niveaux de structure, leur confère une activité biologique précise (Voet and Voet 2010).

##### **b. Rôle et application**

Les protéines squelettiques entre dans la structure des différentes parties du corps humain, les cheveux, la peau, les muscles ...dont le rôle d'un renouvellement permanent de ces tissus (Voet and Voet 2010).

Les cheveux se composent principalement de fibres protéiniques, pouvant disparaître au fil du temps à cause des plusieurs facteurs telle que les outils chauffants, les rendent ainsi ternes et fragiles. Pour réparer la structure capillaire des cheveux et leur redonner la brillance, il existe des produits de soins capillaires à base protéique pour les cheveux abîmés et fragiles, leurs protéines sert à combler les lacunes à la surface des fibres, former un film protecteur sur les cheveux et agir comme un antichute des cheveux et un lissage de la couche cornée (BOUHANNA and Bouhanna 2016). Lorsque les protéines agissent de manière ciblée sur les zones endommagées des cheveux, elles redonnent de la matière, l'éclat, et l'élasticité aux cheveux abîmés (Trakimas, Sperling et al. 1994). Il existe plusieurs soins à la protéine tel que les shampooings à base de la kératine et le collagène spécialement conçu pour nettoyer, et renforcer l'élasticité des cheveux. En cas d'utilisation fréquente, le shampooing protéiné donne aux cheveux un aspect brillant et sain(Grivennikova and Vinogradov 2013).

#### **3.2. Les pectines**

##### **a. Structure**

Les pectines sont des polysaccharides complexes qui entrent dans la composition de la paroi cellulaire de la plupart des plantes supérieures (Donato 2004). La composante principale commune à la plupart des pectines est un squelette d'unités acide D-galacturonique linéaires joint par une liaison glycosidique en  $\alpha$  (1-4) (Thibault and JF 1979). Ces dernières s'associent

pour former des chaînes de polygalacturonate par des zones de jonctions assurant la cohésion de gel (Rees and Wight 1971).

### **b. Rôle et application des pectines**

Les propriétés de la pectine peuvent être exploitées dans une variété d'applications de soins personnels, y compris les produits pour la peau et les cheveux. Dans l'industrie cosmétique, la pectine est utilisée pour fabriquer des vernis, des huiles et des crèmes (Endreß and Rentschler 1999) (Ptichkina, Markina et al. 2008). Elle est également utilisée comme épaississant et stabilisant dans les lacs, lotions et shampooings (Jourdain, Dublineau et al. 2005).

Dans les produits de coiffure, la pectine peut aider à renforcer les mèches de cheveux et leur brillance, tout en procurant un nettoyage en profondeur en aidant à éliminer la saleté et l'accumulation de produit (Canal 2013)

## **B. Application cosmétologique cas de shampooing :**

### **1. Shampooing**

#### **1.1. Définition**

Un shampooing est un produit cosmétique ayant un pouvoir détergent, il est destiné au nettoyage de la chevelure et de cuir chevelu présentant généralement sous forme de crème, formulée à partir d'un simple mélange d'agents tensioactifs permettant de dissoudre la graisse et entraînée dans l'eau avec les saletés. (Bouillon 2022)

#### **1.2. Les types**

##### **• Les shampooings pour cheveux secs**

L'objectif de ce genre de shampooings est de nettoyer les cheveux et le cuir chevelu, sans perdre le sébum qui est sécrété faiblement dans ce genre de cheveux, d'apporter des éléments lipidiques et hydratants, réparer la fibre capillaire souvent altérée, démêler en douceur tout en apportant de la brillance aux cheveux (Bouillon 2022). Les shampooings pour cheveux secs renferment des TA cationiques et des agents relipidants, des agents réparateurs et des agents filmogènes comme des constituants inévitables (Martini 2002; Martini 2011).

- **Les shampooings pour les cheveux gras**

L'objectif de ce genre de shampooings est de nettoyer les cheveux et le cuir chevelu sans irriter la glande sébacée et augmenter l'hyper production du sébum , ce shampooing dote des TA anioniques décapants en plus des agents actif tel que des substances séborégulatrices, des polymères cationiques qui freinent la migration du sébum le long des cheveux et donnent du volume (Bouillon 1996)

- **Les shampooings antipelliculaires**

Les shampooings antipelliculaires destiné à nettoyer le cuir chevelu, éliminer les squames, avoir une action antifongique, calmer les démangeaisons traiter l'hyperséborrhéique sans dessécher les cheveux et, il contient obligatoirement des actifs kéralotyques par exemple l'acide salicylique (Martini and Seiller 1999).

- **Les shampooings anti-chutes**

Ces shampooings permettent de nettoyer, assainir et fortifier le cheveu, ils ont utilisé en cas d'une chute peu importante et occasionnelle, ou quand le dégarnissement n'est pas encore visiblement apparu. Les lotions antichute sont plus efficaces constituant une association des actifs qui ont pour but de diminuer la chute et réguler d'hyperséborrhéique (Martini and Seiller 1999)

### **1.3. La composition**

Un shampooing est un mélange complexe composé d'une base lavante associant généralement :

Les tensioactifs : se sont des substances à double affinité, partie hydrophile et autre lipophile, il existe des tensioactifs anioniques, amphotères, cationiques et non anioniques,

Les épaississants : afin de modifier la texture et de contrôler la viscosité et la stabilité des produits par exemple : gommés naturelles, dérivés de cellulose, polymères carboxyvinyliques,

Des agents nacrants ou opacifiants pour améliorer l'aspect et la présentation de shampooing souvent le distéarate d'éthylène glycol ou des alcools gras à longue chaîne,

Des colorants hydrosolubles de type azoïque ou triphénylméthane afin de modifier la couleur non attractive,

Des parfums différents selon le goût du consommateur, ajoutés en petite quantité pour éviter les sensibilisations ou allergies,

Des agents séquestrants pour protéger la stabilité de l'aspect du produit (couleur et parfum) ainsi que des conservateurs pour inhiber tout type de contamination (Hunting 1983)

Des substances actives : sont destinées à corriger les problèmes inesthétiques comme la pellicule ou les cheveux gras (Bouillon 2022) ,ou à améliorer la brillance, faciliter le démêlage et apporter de la souplesse et douceur des cheveux , comme les traitements cosmétologiques (Verite 1999).

## **C. Application au covid 19, cas de supplémentation des patients**

### **1. Définition**

Selon l'OMS « La maladie à coronavirus (COVID19) est une maladie infectieuse apparue la première fois en 2019 à Yohan Chine due au virus **SARS-CoV-2**. La plupart des personnes infectées par le virus présentent un syndrome respiratoire d'intensité légère à modérée avec un taux moyennement élevé de mortalité.

### **2. La physiopathologie**

Le récepteur cellulaire responsable à la pénétration du **SARS-CoV-2** dans la cellule est l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (**ACE2**), essentiellement présent dans les cellules épithéliales pulmonaires et gastro-intestinales. La grande disponibilité de ce récepteur permet à l'infection par COVID-19 d'être proactive et de se multiplier dans le tractus gastro-intestinal, la protéine S dégrade l'angiotensine II en angiotensine 1-7 - pour rentrer dans la cellule hôte. (Wang, Zhang et al. 2020; Zhou, Yang et al. 2020) le **SARS-CoV-2** pourrait infecter les cellules qui n'expriment pas le **ACE2** en utilisant d'autres récepteurs de la protéine S (Wang, Xu et al. 2020)

Après une incubation de presque cinq jours , la plupart des patients infectés présentent les symptômes les plus courants(Guan, Ni et al. 2020) .Chez certains patients, une réponse immunitaire inappropriée marquée par une aggravation des symptômes respiratoires et un syndrome inflammatoire survient après cette phase d'invasion virale(Jin, Lian et al.

2020). Cette infiltration pulmonaire inflammatoire observée est suspectée suite à une sécrétion importante d'**INF1** causant une augmentation de l'expression d'**ACE2** sur les cellules épithéliales et une hypersécrétion cytokinique. Chez d'autre cette réponse serai insuffisante pour contrôler l'infection et donc augmentation de la réplication virale (Blanco-Melo, Nilsson-Payant et al. 2020).

### 3. Traitement

Plusieurs traitements ont été conçus pour mettre fin au **SARS-CoV-2** visant les différentes étapes et méthodes de pénétration de ce virus à la cellule hôte soit la fixation à son récepteur, l'endocytose ou la fusion membranaire citons ;

les inhibiteurs de **TMPRSS2** : l'inhibition de **TMPRSS2** par le camostatate a considérablement réduit l'infection des cellules par le **SRAS-CoV-2** in vitro et a fait l'objet de plusieurs essais cliniques ( Camostat®, Nafamostat® et autres ) (Hoffmann, Kleine-Weber et al. 2020)

Umifenovir (Arbidol®) : Agit en inhibant la fusion du virus avec la membrane cellulaire, Arbidol® présente une activité anti-SARS-CoV-1 in vitro (Khamitov, Sla et al. 2008).

La chloroquine et l'hydroxychloroquine inhibent la réplication de nombreux virus in vitro, dont le **SRAS-CoV-2** (Yao, Ye et al. 2020). Il a été montré que ces molécules s'accumulent dans les endosomes et les lysosomes et augmentent le pH dans ces organites, l'endocytose des coronavirus (Al-Bari 2015).

Macrolides : Azithromycine, clarithromycine et carrimycine qui sont testées dans des essais cliniques basés sur le ciblage des événements précoces du cycle de vie du **SRAS-CoV-2**.

Les antagonistes des récepteurs de l'angiotensine II (**ARAI**) : ont le potentiel de bloquer les conséquences pathologiques causées par l'accumulation d'angiotensine II ; Ils bloquent la stimulation du récepteur de l'angiotensine II tout en régulant positivement l'**ACE2**, ce qui réduit la concentration d'angiotensine II (Fang and Karakiulakis 2020; Ingraham, Barakat et al. 2020). aussi le losartan peut potentiellement bloquer l'**ACE2** et, par conséquent, peut diminuer l'entrée virale (Ingraham, Barakat et al. 2020).

L'héparine non fractionné (**HNF**) : récemment, il a été rapporté que l'héparine se liait au domaine de liaison au récepteur de la protéine S du COVID-19, entraînant un changement conformationnel empêchant l'attachement et/ou l'entrée virale (Mycroft-West, Su et al. 2020; Mycroft-West, Su et al. 2020).

En plus de l'activité antivirale, l'activité anticoagulante de l'héparine est également importante à cause de l'hypercoagulabilité rapportée chez des patients atteints de COVID-19 sévère (Li, Lu et al. 2020; Tang, Li et al. 2020).

#### 4. Cladodes et covid (Etat de l'art)

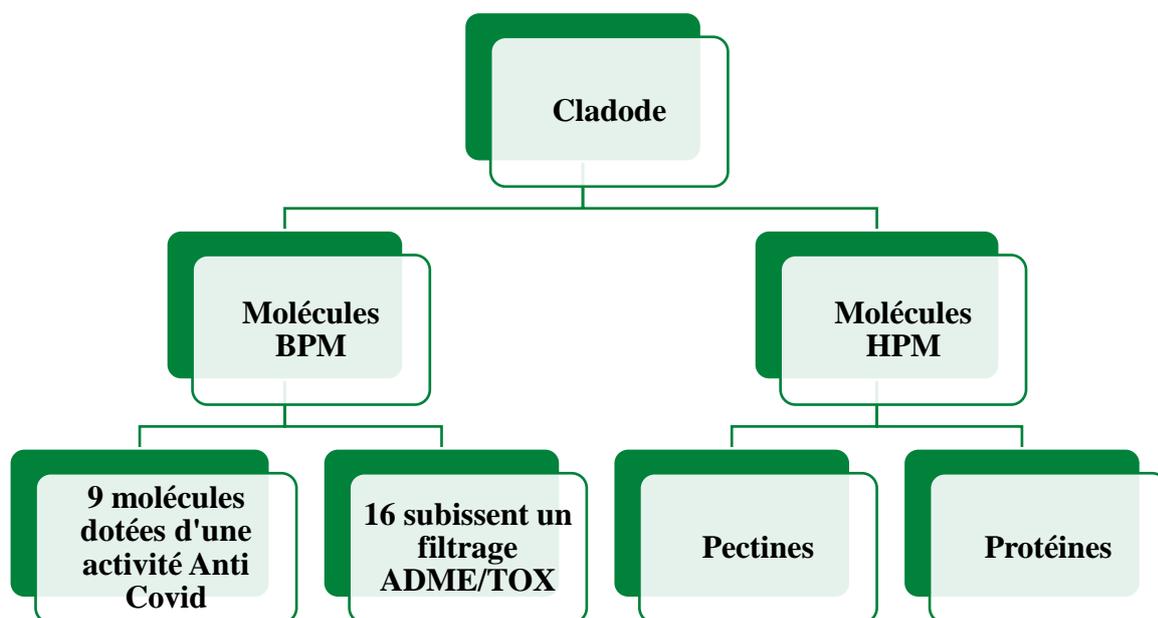
Le **tableau 01** résume les travaux de recherche menés sur des molécules pouvant être issues des raquettes du figuier de barbarie :

**Tableau 1: les travaux de recherche menés sur des molécules pouvant être issues des raquettes du figuier de barbarie**

Ligand	Molécules	CID	Types d'étude	Références
L1	Acide gallique	24721416	Docking moléculaire Dynamique moléculaire In vitro In vivo Etude biochimique	(El Gizawy, Boshra et al. 2021)
L2	Acide coumarique	1549106	ADMET Docking moléculaire Dynamique moléculaire	(Adem, Eyupoglu et al. 2021)
L3	Acide 3,4-dihydroxybenzoïque	72		
L4	acide 4-hydroxybenzoïque	135		
L5	Acide férulique	445858	Docking moléculaire Dynamique moléculaire In vivo (culture cellulaire) In vitro In vivo Etude biochimique ADMET	(El Gizawy, Boshra et al. 2021) tt sauf admet (Adem, Eyupoglu et al. 2021) hadit alia ta3 admet dockg dynamiq
L6	Acide salicylique	338		
L7	Isoquercitrine	5280804	ADMET	(Shridhar Hiremath, Nandan et al. ; Vijayakumar, Ramesh et al. 2020)
			Docking moléculaire	(da Silva, da Silva et al. 2020)
L8	Nicotiflorine	5318767	ADMET Dynamique moléculaire	(Shridhar Hiremath, Nandan et al. ; da Silva, da Silva et al. 2020; Vijayakumar, Ramesh et al. 2020)
			Docking moléculaire	(da Silva, da Silva et al. 2020)
L9	Rutine	5280805	Docking moléculaire	(Majumder and Mandal 2020; El Gizawy, Boshra et al. 2021; Rizzuti, Grande et al. 2021) (da Silva, da Silva et al. 2020)
			Dynamique moléculaire	(Majumder and Mandal 2020; El Gizawy, Boshra et al. 2021; Rizzuti, Grande et al. 2021)
			In vivo In vitro Etude biochimique	(El Gizawy, Boshra et al. 2021)
L10	Narcissine	5481663	In vivo In vitro Toxicité	(Chen, Lao et al. 2020)
			ADME	(Chaturvedi, Nagre et al. 2021)

			<b>Docking moléculaire</b>	(Chen, Lao et al. 2020; Chaturvedi, Nagre et al. 2021; Jin, Min et al. 2021)
<b>L11</b>	Vitamine B1 « thiamine »	135418510		
<b>L12</b>	Vitamine B2 « riboflavine »	493570		
<b>L13</b>	Vitamine B3 « nicotinamide »	936		
<b>L14</b>	Acide palmitoléique	445638		
<b>L15</b>	Berberine	2353	<b>In vivo</b>	(Zhang, Chen et al. 2021)
			<b>Docking moléculaire ADME</b>	(Narkhede, Pise et al. 2020) (Wang, Li et al. 2021)
			<b>L'analyse d'interaction protéine – protéine L'analyse des voies L'extraction de cible Gène d'enrichissement d'ontologie</b>	(Wang, Li et al. 2021)
<b>L16</b>	Beta-Sitostérol	222284		

# **Étude Expérimentale**



# Chapitre 1 : Matériel et méthode

---

## I- VALORISATION DES CLADODES

### 1- Détermination de la teneur en cendres

La teneur en cendre a été réalisée d'après l'association des chimistes analytiques officiels, cette méthode basée sur la minéralisation de la matière sèche ( cladode ) à 550 °C pendant 5 heures (AOAC 2000).La détermination de la teneur est donnée par la formule suivante :

$$\text{TC (\%)} = (\text{P2-P1} / \text{P0}) .100$$

Avec : **TC** : Taux de cendre (%), **P0** : Poids de la prise d'essai (g), **P1** : Poids du creuset vide (g), **P2** : Poids du creuset après incinération (g).

### 2- Teneur en eau

#### ➤ *Extraction du suc du cladodes*

Après l'enlèvement de leurs épines, en utilisant des ciseaux, les cladodes ont été bien lavés, découpés en cubes de 2cm ensuite, soumis à un broyage manuel pour être finalement filtrés comme l'indique **la figure 9**. La température convenable au stockage du suc de cladode est de -20 °C.



**Figure 9 : préparation du jus de cladode**

La teneur en eau a été réalisée par la méthode de l'association des chimistes analytiques officiels par une dessiccation d'une quantité précise de l'échantillon (suc) dans une étuve à 105°C jusqu'à l'obtention d'un poids constant (AOAC 2000) .La teneur en eau est donnée par la formule suivante :

$$\text{TE}\% = (\text{M1}-\text{M2}/\text{PE}). 100$$

Dont : **TE%** : Teneur en eau, **M1** : masse de la capsule + échantillon avant dessiccation (g), **M2** : masse de la capsule + échantillon après dessiccation (g), **PE** : La prise d'essai (g)

### 3- Détermination du rendement d'extraction

La teneur en eau ou en calories est variable avec le changement des saisons (Brulfert, Guerrier et al. 1984) , ainsi le rendement d'extraction du suc des cladodes est directement proportionnel à la richesse du cladode en eau .

Dans cet état d'esprit, un suivi du rendement d'extraction du suc des cladodes de la région de Djeballa Tlemcen a été réalisé durant neuf mois (Octobre à juin) permettant une évaluation du rendement ainsi qu'une estimation indirecte de la composition en eau en fonction du temps .Cet analyse permettra l'appréciation de la teneur en actif à utiliser dans l'étape de formulation.

La récolte des cladodes a été réalisée tous les mois en mesurant à chaque fois le poids du suc extrait par rapport au poids initial du cladode.

Le **tableau 5** montre les résultats obtenus pour chaque mois (**voir la partie résultat et discussion**).

## II- LA TENEUR EN PROTEINES

### ✓ Matériels

- La verrerie nécessaire
- Un bain marie
- Centrifugeuse
- Spectrophotomètre

### ✓ Méthodes

L'analyse des protéines totaux a été réalisée par la méthode de Lowry (Boutakiout 2015) .Il s'agit d'une méthode spectrophotométrique, la coloration bleue obtenue est due à la réduction du folin (réactif de Folin-Ciocalteu : acide phosphomolybdo-tungstique) en milieu acide en présence des protéines et des ions  $\text{Cu}^+$  . La teneur en protéines est directement proportionnelle à l'intensité de couleur dont la longueur d'onde est 750.

• **Mode opératoire**

- Centrifuger le suc du cladode à 5000tr/min pendant 20min à 4°C et récupérer le surnageant.

- Préparer une solution de prétraitement cupro-alcalin composée par : 1g d'hydroxyde de sodium + 5g de carbonate de sodium + 0.1g de tartrate de sodium et 0,025 g de sulfate de cuivre II pentahydraté et compléter par 50mL d'eau distillé, c'est une étape colorimétrique nécessaire.

- Préparer une dilution du suc du cladodes à 1 /80<sup>eme</sup> avec de l'eau distillée.

- Préparer la gamme d'étalonnage avec du sérum albumine bovine à base de la solution mère de sérum albumine bovine de concentration 0.0352g/100ml. (Voir **tableau 2**)

**Tableau 2: gamme d'étalonnage de sérum albumine bovine**

	<b>Blanc</b>	<b>Gamme d'étalonnage</b>					
<b>Concentration de sérum albumine bovine (g/100g)</b>	/	0.00024	0.00028	0.00035	0.00422	0.00528	0.0059
<b>Volume de la solution de sérum albumine bovine (ml)</b>	/	0.07	0.08	0.01	0.12	0.15	0.17
<b>Volume de solution de prétraitement (ml)</b>	1	1	1	1	1	1	1
<b>Laisser le mélange reposer durant 10min à température ambiante</b>							
<b>Volume de Folin-Ciocalteu dilué à 1:8 avec de l'eau distillée (ml)</b>	4	4	4	4	4	4	
<b>Incuber à 55 ± 1 °C durant 5min puis refroidir pendant 30min à l'eau froid comme l'indique la figure 3 .</b>							
<b>Lecture de l'absorbance à 750nm au spectrophotomètre.</b>							

### III- LA TENEUR DES PECTINES

#### ✓ Matériels

- La verrerie nécessaire.
- Un filtre adapté.
- Une balance de précision.
- Un PH mètre
- Une étuve

#### ✓ Méthode

La détermination de pectine dans le suc du cladode a été réalisée en adoptant la méthode décrite par Nilesh (Khule, Mahale et al. 2012) .

Cette méthode basée sur la précipitation des pectines par l'éthanol et la détermination de son pourcentage par la différence de masse du suc du cladode après et avant le séchage (Khule, Mahale et al. 2012).

#### ✓ **Mode opératoire**

##### **1. Préparation de suc**

- ✓ Mettre une dizaine de centimètre cube du cladode et les broyer.
- ✓ Filtrer le suc obtenu.

##### **2. Précipitation de pectines**

- ✓ Prélever 4 ml du suc filtré dans un tube à l'aide d'une éprouvette.
- ✓ Ajouter 12 ml d'éthanol 80% dans un milieu acide en ajoutant des cristaux de l'acide citrique jusqu'à l'obtention d'un PH =1.5 vérifié par un PH-mètre.
- ✓ Centrifuger le mélange obtenu à 5000tr/min pendant 15 min.

Après centrifugation le culot récupéré a été pesé, puis séché à l'étuve à 50°C jusqu'à la dessiccation totale. Le culot a été pesé de nouveau la masse obtenue après séchage s'agissait de pectines (**voir la figure 24 sur la partie résultat et discussion**).

Le pourcentage de pectine dans le jus a été mesuré par apport au poids du suc du cladode selon la formule suivante :

$$\text{Pectine \%} = \left( \frac{\text{poids de pectine séché}}{\text{poids de jus}} \right) * 100$$

## IV- FILTRAGE ADME/TOX ET RESSEMBLANCE AU MEDICAMENT

### 1- Matériel Outils informatiques

Cette étude a été réalisée par un PC ayant les caractéristiques suivantes :

- ✓ Processeur : Intel(R) Core (TM) i3-3110M CPU@ 2.40GHz 2.40GHz
- ✓ Ram : 4.00 Go
- ✓ Plateforme : Windows 10

### 2- Programmes et applications informatiques

Cette étude in silico a été envisagée en utilisant un ensemble de programmes et serveurs

**Pubchem** : (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>) C'est une banque de données de molécules chimiques gérée par le Centre National de l'Information Biotechnologique (NCBI), branche de la Bibliothèque nationale de médecine des États-Unis sous l'autorité de la National Institutes de santé (NCI). La chimiothèque PubChem répertorie plus de 94 millions de composés en mettant en ligne, gratuitement, pour chaque substance une grande quantité de données de divers ordres : chimique, biochimique, pharmacologique, production, toxicologie, environnemental (Kim, Thiessen et al. 2016).

Les informations sur les structures chimiques, la structure canonique SMILES (simplified molecular-input line-entry system) (Kumar and Chauhan 2018) et les identifiants (CID (coefficient of intrinsic dependence)) (Liu, Chen et al. 2009) ont été recueilli à partir de la base de données Pubchem ( voir les tableau 8 partie résultat et discussion ).



Figure 10 : interface du site pubChem. (<http://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>)

**ChemDraw** : ChemDraw est un éditeur de molécules développé pour la première fois en 1985 par David A. Evans et Stewart Rubenstein (Halford 2014) il présente comme

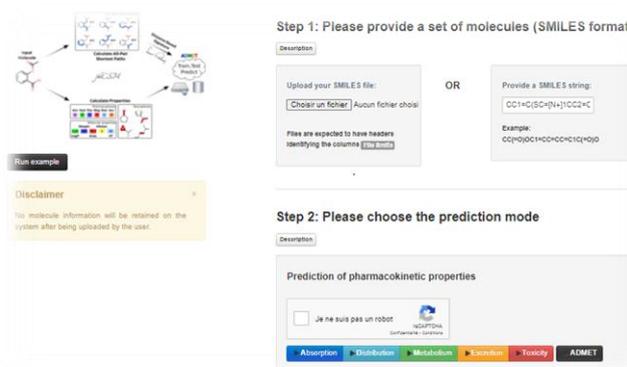
principales caractéristiques la conversion des structures chimiques en noms et le contraire ; nettoyage structurale ; et conversion des structures en *SMILES* et le contraire aussi.(Mills 2006).

Dans cette étude, ChemDraw a été utilisé pour convertir les structures des molécules, ayant des SMILES non reconnus par les serveurs utilisés, en nouveaux *SMILES*, ainsi pour un bon graphisme des structures moléculaires des composés de la plante ( voir annexe 1)



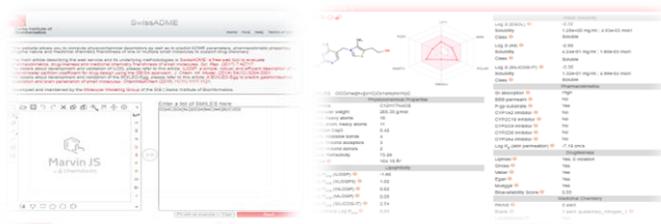
**Figure 11 : L'interface ChemDraw**

*PkcsM* : un serveur Web librement accessible sur (<http://structure.bioc.cam.ac.uk/pkcsM>), une approche (PKCSM) utilisé pour développer des modèles prédictifs des propriétés ADMET centrales fournissant une plate-forme intégrée pour évaluer rapidement les propriétés pharmacocinétiques (Pires, Blundell et al. 2015).



**Figure 12 :L'interface PkCSM (<http://structure.bioc.cam.ac.uk/pkcsM>).**

*SwissADME* : un outil web disponible sur (<http://www.swissadme.ch/>) qui donne un accès gratuit à un pool de modèles prédictifs rapides et robustes pour les propriétés physico-chimiques, la pharmacocinétique, la similarité des médicaments et la convivialité de la chimie médicinale, parmi lesquelles des méthodes compétentes telles que le radar de biodisponibilité. (Daina, Michielin et al. 2017).



**Figure 13 :L’interface SwissADME** (<http://www.swissadme.ch/>).

**AdmetSAR** : (<http://lmm.d.ecust.edu.cn/admetSar2/about/>) le serveur de relations structure-activité ADMET intitulé admetSAR est un outil complet pour prédire les propriétés ADMET des candidats-médicamenteux et des produits chimiques environnementaux (Pires, Blundell et al. 2015).

Dans ce travail 6 propriétés ADMET importantes (répertoriées dans le **tableau 11**) ont été calculés, y compris l’absorption intestinale humaine (**HIA**), la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique , les inhibiteurs de la substrat et les inhibiteurs du CYP (CYP1A2, CYP2C9, CYP2D6, CYP2C19 et CYP3A4) , l’Ames toxicité et la carcinogénicité (**CARC**) .

Les composés avec la prédiction de non cancérigènes (inactif) ont été considérées comme non cancérigènes et les autres étaient considérés comme cancérigènes (actif) (Cheng, Li et al. 2012).



**Figure 14 :L’interface AdmetSAR** (<http://lmm.d.ecust.edu.cn/admetSar2/about/>)

**OSIRIS** : (<https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>) L'explorateur de propriétés OSIRIS est utilisé pour calculer diverses propriétés pertinentes pour les médicaments des produits chimiques. Le processus de prédiction repose sur un ensemble précalculé de fragments structuraux qui donnent lieu à des alertes de toxicité (Sangamwar, Deshpande et al. 2007). Les prévisions de toxicité d'OSIRIS ont abouti à la mutagénicité, à la tumorigénicité, à l'irritabilité, à la valeur cLogP, à logS , poids moléculaires , TPSA, à la ressemblance avec le médicament et au score de médicament (Rashid 2020).

Les résultats de prédiction sont évalués et codés par couleur. (Nalini, Deepthi et al. 2011).

Les propriétés physico-chimiques sont présentées dans le **tableau 11** et les paramètres de toxicité sont présentés dans le **tableau 14**.

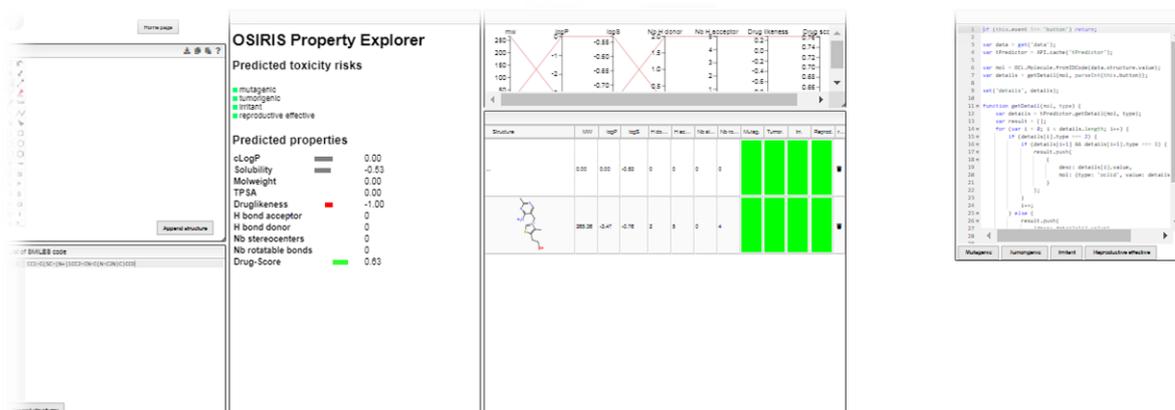


Figure 15 :L’interface OSIRIS (<https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/>).

**Protox** : ([https://tox-new.charite.de/protox\\_II/](https://tox-new.charite.de/protox_II/)) un serveur web pour la prédiction des doses létales orales médianes (valeurs LD50) et les classes de toxicité. En plus de la prédiction de la toxicité orale, le serveur web indique les cibles de toxicité possibles basées sur une collection de protéines–pharmacophores à base de ligands (« toxicophores ») et fournit donc des suggestions pour le mécanisme de développement de la toxicité (Rashid 2020) (Drwal, Banerjee et al. 2014) .

Les modèles prédictifs sont construits sur les données d'essais in vitro et les cas in vivo (par exemple, l'hépatotoxicité) (Banerjee, Eckert et al. 2018).

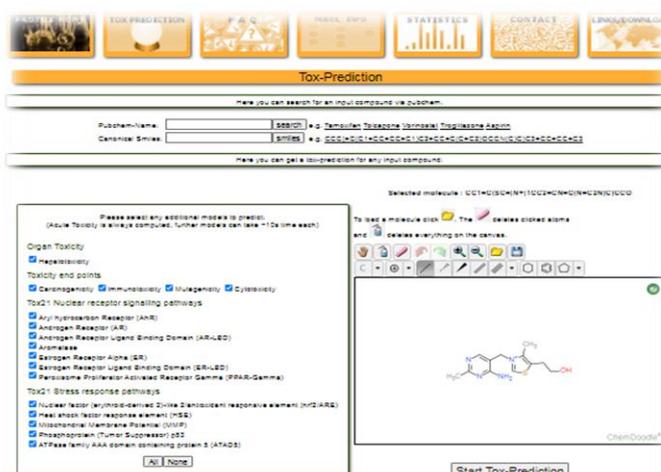
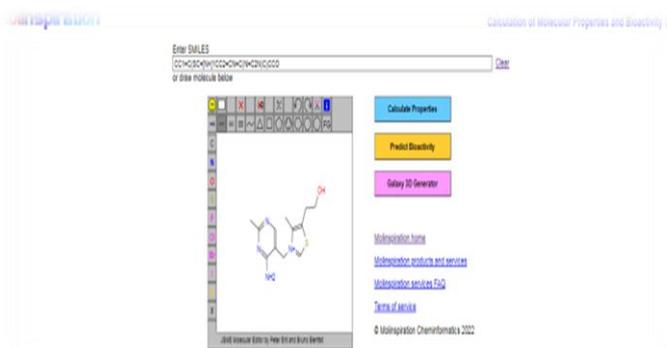


Figure 16 :L’interface Protox ([https://tox-new.charite.de/protox\\_II/](https://tox-new.charite.de/protox_II/)).

**Molinspiration** : une interface disponible sur (<https://www.molinspiration.com/>) comprenant la conversion **SMILES**, la génération de tautomères, la fragmentation des molécules, le calcul de diverses propriétés moléculaires nécessaires dans **QSAR** et la conception de médicaments. Cet outil de base de données moléculaire prenant en charge les recherches de sous-structure et de similarité. (Mishra, Sharma et al. 2016)

Dans ce travail Les paramètres estimés étaient : ligands du récepteur couplé aux protéines **G (GPCR)**, modulateurs de canaux ioniques (**ICM**), inhibiteurs de kinases (**KI**), ligands des récepteurs nucléaires (**NRL**), inhibiteurs de protéase (**IP**) et les inhibiteurs d'enzymes (**EI**).



**Figure 17** :L'interface Molinspiration (<https://www.molinspiration.com/>) .

### ✓ Méthodes

Dans cette étude nous sommes limitées à 16 molécules biologiquement actives issues du cladode (**voir annexe 1**) pour lesquelles une étude d'ADME a été envisagée suivi d'une prédiction de leur toxicité (**voir la figure 18** de l'organigramme).

Pour cela plusieurs étapes ont été adoptées :

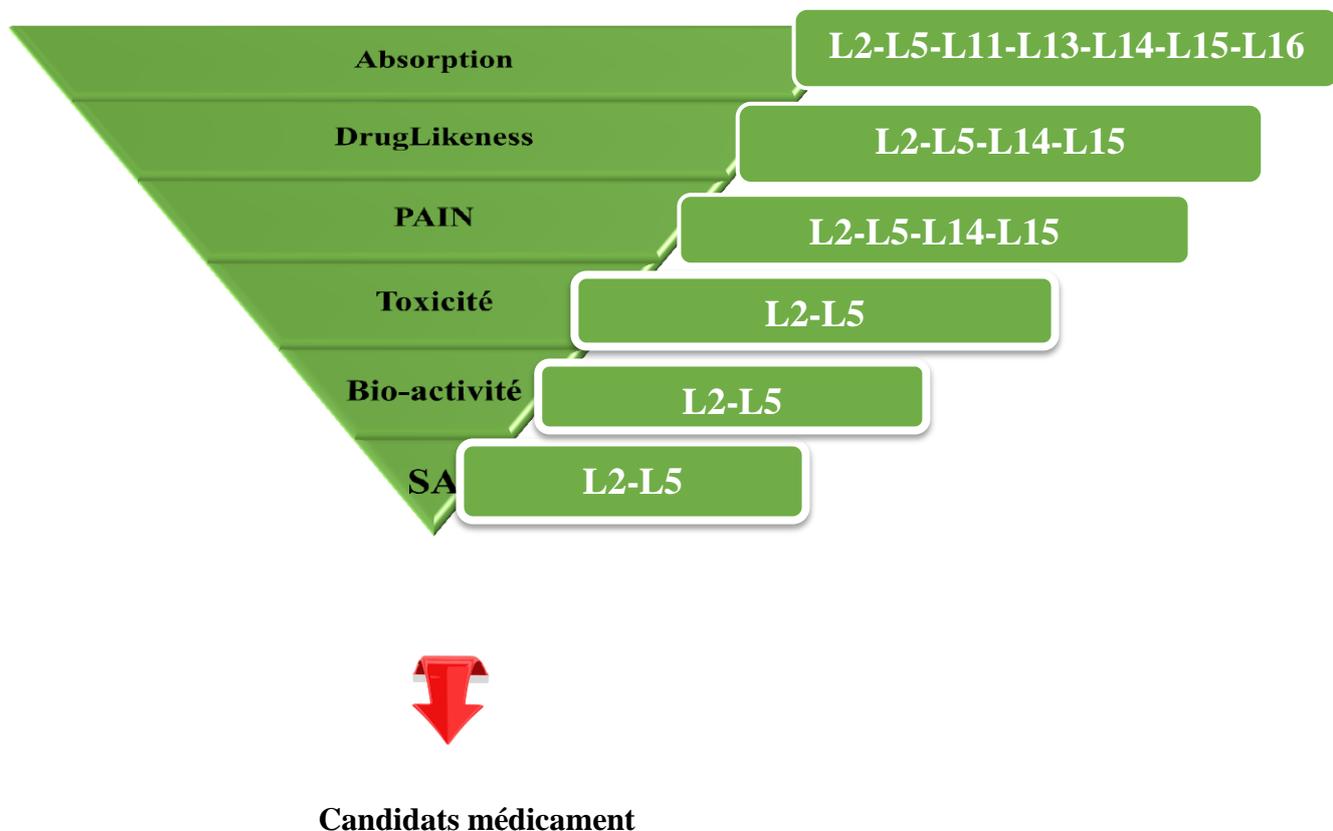


Figure 18 : l'organigramme représentatif des étapes de l'étude.

#### a- Récolte structurelle

L'étude in silico a été précédé par une étape de collecte structurelle informatique où chaque molécule a été accouplée avec une identification par **SMILE** et par **CID**. Ces identifications ont été obtenues à partir de la base de données PubChem.

Les résultats sont exprimés dans le **tableau 7** dans la partie résultats et discussion.

#### b- Filtrage ADME / TOX

##### 1. Absorption

Plusieurs paramètres ont été vérifiés par les serveurs :PkcsM, SwissADME et AdmetSAR ( voir les tableaux 8 , 9 , 10 et les figures 25 , 26 ,27 ).

### a. L'absorption intestinale humaine (HIA)

L'administration orale de médicaments est une voie rentable et souhaitée qui est associée à une observance élevée des patients. Une grande quantité de données concernant l'HIA a été produite in vivo et in vitro (Artursson and Karlsson 1991).

### b. Boiled egg

La représentation graphique de la méthode de perméabilité cérébrale ou intestinale estimée (**Permeation Brain Or IntestinaL EstimateD :BOILED-Egg**) a déjà été proposée comme modèle prédictif précis, qui prend en charge la prédiction informatique de la lipophilie et de la polarité des petites molécules étudiées (Daina, Michielin et al. 2014; Daina, Michielin et al. 2017; Karmakar, Talukdar et al. 2019) .

La partie blanche représente l'absorption intestinale (**HIA**) et la partie jaune pour la pénétration cérébrale (**BBB**) (Tripathi, Ghosh et al. 2019) ( voir la figure 25 et 26 ,partie résultat et discussion).

### c. La biodisponibilité orale (Oral bioavailability):

Le radar de biodisponibilité donne un aperçu préliminaire de la ressemblance avec un médicament des molécules d'intérêt en considérant six propriétés physico-chimiques prises en compte : **LIPO** (Lipophilie), la taille, **POLAR** (Polarité), **INSOLU** (Insolubilité), **INSATU** (Insaturation) et **FLEX** (Flexibilité) respectivement avec :

- ✓ **Lipophilie : LOGP entre -0,7 et + 5,0**
- ✓ **taille : MW entre 150 et 500 g/mol**
- ✓ **La polarité : TPSA entre 20 et 130 Å<sup>2</sup>**
- ✓ **solubilité : log S pas supérieur à 6**
- ✓ **Saturation : fraction de carbones dans l'hybridation sp<sup>3</sup> non inférieure à 0,25**
- ✓ **Flexibilité : pas plus de 9 liaisons rotatives** (Daina, Michielin et al. 2017) .

Sachant que la zone rose représente la gamme optimale pour chaque propriété (**voir la figure 27**).

### d. BBB

La modélisation in silico de la perméabilité de la barrière hémato-encéphalique joue un rôle important dans la découverte de médicaments du système nerveux central (**SNC**) en raison de son haut débit et de sa rentabilité (Zhang, Liu et al. 2017). Le nombre de liaisons

hydrogène et la polarité moléculaire était un déterminant moléculaire important pour la perméabilité à la **BHE** de produits naturels (Zhang, Liu et al. 2017).

#### **e. La perméabilité cutanée (log Kp)**

**LogKp** est le coefficient de perméabilité cutanée. Potts et Guy (Potts and Guy 1992) ont trouvé une corrélation linéaire entre **Kp** et la taille moléculaire et la lipophilicité. Plus le **logKp** est négatif (avec Kp en cm/s), moins la molécule pénètre dans la peau (Daina, Michielin et al. 2017).

### **2. Ressemblance au médicament**

#### **2-1- Les paramètres**

##### **a. CLog P**

La valeur ClogP d'un composé désigne le logarithme de son coefficient de partage entre le n-octanol et l'eau (Nalini, Deepthi et al. 2011). Log (c octanol /c eau) est reconnu comme la mesure de l'hydrophilie du composé (Nalini, Deepthi et al. 2011) De faibles hydrophilicités associées à des valeurs élevées de logP provoquent une mauvaise absorption ou perméabilité. La probabilité raisonnable d'être bien absorbé si la valeur logP des composés est inférieure à 5,0 (Kaiser and Valdmanis 1982)( **voir les résultats du tableau 9** ).

Le serveur OSIRIS a été utilisé pour acquérir la propriété de l'hydrophilicité .Voir la partie résultat et discussion (**tableau 11**).

##### **b. La solubilité (Log S)**

La solubilité aqueuse d'un composé affecte de manière significative ses caractéristiques d'absorption et de distribution. Généralement, une faible solubilité s'accompagne d'une mauvaise absorption. La valeur log S estimée est un logarithme dépouillé (base 10) de la solubilité mesurée en mol/litre. Plus de 80 % des médicaments sur le marché ont une valeur logS (estimée) supérieure à -4 <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/logS.html> .

Le serveur OSIRIS a été utilisé pour acquérir la propriété de la solubilité .Voir la partie résultat et discussion (**tableau 11**).

##### **c. Le poids moléculaire**

D'autre part, les composés avec des poids élevés sont moins susceptibles d'être absorbés et donc n'atteignant jamais la destination de l'action (Kumar, Kabilan et al. 2017). Cependant il existe certains antibiotiques macrolides comme l'érythromycine ayant des poids

moléculaires supérieur à 500 Daltons (Portugal 2009) . Néanmoins ,plus de 80 % de tous les médicaments commercialisés ont un poids moléculaire inférieur à 450 Daltons(Kumar, Kabilan et al. 2017).

Les serveurs OSIRIS et SwissADME ont été utilisés pour acquérir les poids moléculaires des ligands. Voir la partie résultat et discussion **tableau 11 et 9**.

#### *d. La similarité médicamenteuse (Drug Likeness score)*

La similarité médicamenteuse peut être définie comme un équilibre complexe de diverses propriétés moléculaires et caractéristiques structurelles qui déterminent si une molécule particulière est similaire aux médicaments connus. Dans la propriété de similarité avec la drogue, une valeur positif pour les produits chimiques indique que la molécule contient principalement des fragments qui sont fréquemment présents dans les médicaments commerciaux (Ursu, Rayan et al. 2011) (Clark and Pickett 2000) .

Le serveur OSIRIS a été utilisé pour acquérir les poids moléculaires des ligands .Voir la partie résultat et discussion (**tableau 11**).

#### *e. Le score de médicament (ds)*

Le score de médicament (**ds**) est une contribution calculée directement à partir du paramètre du coefficient de partage (cLogP), solubilité (clogS), poids moléculaire (Mol.Wt), ressemblance au médicament et risque de toxicité. Il pourrait être utilisé pour évaluer le potentiel du candidat-médicament (Alonso, Bliznyuk et al. 2006). Quand le score du médicament est meilleur, le composé a de meilleures chances d'être un médicament candidat (Kumar, Kabilan et al. 2017) [http://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/Property\\_explorer/index.html](http://www.cheminfo.org/Chemistry/Cheminformatics/Property_explorer/index.html)

Le serveur OSIRIS a été utilisé pour acquérir les propriétés du score de médicament (Drug likeness score ) .Voir la partie résultat et discussion (**tableau 11**).

## **2-2-Les règles**

Il existe plusieurs règles de ressemblance aux médicaments tels que celle de Lipenski, Ghose, Veber, Egan et Muegge.

### **2.2.1. Règle de Lipinski**

Lipinski et ses collaborateurs ont proposé la «règle des cinq» en 1997, qui était le filtre original et le plus connu basé sur des règles de similarité médicamenteuse prédisant l'absorption orale par voie per-os d'une molécule, ces règles inclues :

- ✓ Le poids moléculaire (**MW**)  $\leq 500$
- ✓ Le coefficient de partage octanol/eau (**Mlog P**)  $\leq 5$
- ✓ Le nombre de donneurs de liaisons hydrogène (**HBD**)  $\leq 5$
- ✓ Le nombre d'accepteurs de liaisons hydrogène (**HBA**)  $\leq 10$

Ainsi une molécule ne serait pas oralement absorbée s'il enfreint deux ou plusieurs des quatre règles (Lipinski, Lombardo et al. 1997), mais n'est pas nécessairement éliminées de l'étude, mais recevant une faible priorité dans les étapes suivantes. (Macalalad and Gonzales III 2021)

### **2.2.2. Autres**

#### **2.2.2.1. Règle de Ghose**

Le filtre de Ghose décrit de petites molécules basées sur la présence de groupes fonctionnels et les sous-structures. La plage de qualification comprend un poids moléculaire compris entre 160 et 480 Da, WlogP compris entre -0,4 et 5,6, la réfractivité molaire (**MR**) comprise entre 40 et 130 et le nombre total d'atomes se situe entre 20 et 70 atomes. (Ghose, Viswanadhan et al. 1998; Ghose, Viswanadhan et al. 1999).

#### **2.2.2.2. Règle de Veber**

Le modèle de filtre Veber symbolise les molécules comme des médicaments si elles ont 10 liaisons rotatives ou moins et un **TPSA** égal ou inférieur à  $140 \text{ \AA}^2$  avec 12 donneurs et accepteurs de liaisons H ou moins, auront une bonne biodisponibilité orale (Veber, Johnson et al. 2002). Une TPSA réduite corrèle un taux de perméabilité accru. Un nombre accru de liaisons rotatives a un effet négatif sur le taux de perméation (Veber, Johnson et al. 2002).

#### **2.2.2.3. Règle d'Egan**

Le filtre Egan anticipe l'absorption des médicaments en fonction des processus impliqués dans la perméabilité membranaire d'une petite molécule. Ces modèles symbolisent la molécule en tant que médicament comme s'ils avaient respectivement **WLOGP**  $\leq 5,88$  et

**TPSA  $\leq$  131,6 (Egan, Merz et al. 2000)** . Le modèle informatique d'Egan pour l'absorption intestinale passive humaine (**HIA**) de petites molécules tient compte des mécanismes de transport actif et il est donc robuste pour prédire l'absorption des médicaments (Egan, Merz et al. 2000)

#### **2.2.2.4. Règle de Muegge**

Le filtre Muegge est un filtre ponctuel Pharmacophore autonome qui sépare les molécules médicamenteuses et non médicamenteuses (Villar 2002) . Ces modèles symbolisent la molécule en tant que médicament comme s'ils avaient un poids moléculaire compris entre **200 et 600 Da, XLOGP entre -2 et 5, TPSA  $\leq$  150, nombre d'anneaux  $\leq$  7, nombre d'atomes de carbone  $>$  4, nombre d'hétéroatomes  $>$  1, nombre de liaisons rotatives  $\leq$  15, accepteur de liaison H  $\leq$  10, donneur de liaison H  $\leq$  5** (Villar 2002).

Le serveur SwissADME a été utilisé pour acquérir les paramètres des cinq règles .Voir la partie résultat et discussion (**tableau 12 et 13**).

### **3. Alerte structurelle (PAIN)**

Il existe plusieurs techniques prédictives appliquées pour nettoyer les bibliothèques chimiques de composés très probablement instables, réactifs, toxiques ou susceptibles d'interférer avec des essais biologiques parce qu'ils sont frappeurs, colorants ou agrégateurs fréquents non spécifiques (Irwin, Duan et al. 2015) citons ceux basés sur la racine d'alerte structurelle (Brenk, Schipani et al. 2008) , sur Pan Assay interference Structures ou **PAINS** structural alert (Baell and Holloway 2010)ou les filtres Lilly MedChem (Bruns and Watson 2012). (**voir la figure 28** ).

Le serveur SwissADME a été utilisé pour acquérir les propriétés du fragement PAIN. Voir la partie résultat et discussion (**figure 28 et tableau 13**).

### **4. Toxicité**

Ce qui concerne l'étude de toxicité ; OSIRIS, AdmetSAR et Protox ont été adoptés pour le recueil des paramètres correspondants .Voir la partie résultat et discussion **Tableau 10-14 et 15**.

#### **4.1. Les valeurs de risque de toxicité**

Les valeurs de risque de toxicité ont été prédites ; faible et élevé pour ses propriétés mutagènes, tumorigènes, irritantes, carcinogènes et hépatotoxiques.

Les serveurs AdmetSAR ,Protox et OSIRIS ont été utilisés pour acquérir les valeurs de risque de toxicité .Voir la partie résultat et discussion (**tableau 10, 14 et 15**).

#### **4.2. Le test de toxicité AMES**

Le test d'Ames est une méthode largement utilisée pour évaluer le potentiel mutagène d'un composé en utilisant des bactéries. Un test positif indique que le composé est mutagène et peut donc agir comme un cancérigène (Khule, Mahale et al. 2012).

Le serveur AdmetSAR a été utilisé pour acquérir les propriétés d'Ames toxicité .Voir la partie résultat et discussion (**tableau 10**).

#### **4.3. Les cytochromes**

Les cytochromes sont des enzymes présents dans divers tissus et qui interviennent dans le métabolisme de substances endogènes et exogènes, notamment de nombreux médicaments(Williams, Hyland et al. 2004) . Quatre isoenzymes sont impliqués dans le métabolisme d'environ 90 % des médicaments couramment utilisés. Ces isoenzymes sont désignés en général par les termes CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2D6 et CYP 3A4 (Williams, Hyland et al. 2004).

En présence d'un inducteur enzymatique, les médicaments fortement métabolisés par les systèmes enzymatiques de l'organisme, notamment le cytochrome P450, ont un métabolisme accéléré, et leur demi-vie d'élimination plasmatique diminue (LaBella 1991).

En présence d'un inhibiteur enzymatique, les médicaments fortement métabolisés par le système enzymatique inhibé ont un métabolisme diminué, et leur demi-vie d'élimination plasmatique augmente (LaBella 1991).

Le serveur AdmetSAR a été utilisé pour acquérir les interactions ligands - cytochromes . Voir la partie résultat et discussion (**tableau 10**).

#### **4.4. LD50**

La LD50 est l'une des plus importantes informations obtenues auprès le serveur AdmetSAR.

Les lettres **DL** désignent la « dose létale » (Zbinden and Flury-Roversi 1981). La  $DL_{50}$  est la quantité d'une substance, administrée en une seule fois, qui cause la mort de 50 % (la moitié) d'un groupe d'animaux d'essai. La  $DL_{50}$  est une façon de mesurer le potentiel toxique à court terme (toxicité aiguë) d'une substance On considère qu'un composé à dose plus faible est plus létal qu'un composé ayant une LD50 plus élevée (Nisha, Kumar et al. 2016) .

Le serveur Protox a été utilisé pour acquérir les doses létales des composés testés. Voir la partie résultat et discussion (**tableau 15**).

## **5. Prédiction d'activité**

### **5-1- Les ligands GPCR (GPCR ligand)**

La superfamille des récepteurs couplés aux protéines G (**RCPG**) représente la plus grande classe de récepteurs de surface cellulaire et par conséquent, une famille importante de cibles médicamenteuses. Récemment, il y a eu des progrès significatifs dans la détermination du cristal GPCR structures. La découverte de ligands basés sur la structure des **RCPG** émerge comme une voie puissante vers le développement de médicaments. Les **GPCR** immobilisés en surface peuvent identifier les interactions directes récepteur-ligand d'une gamme de bibliothèques chimiques (Kumari, Ghosh et al. 2015).

### **5-2- Modulateurs des canaux ioniques (Ion Channel Modulator) :**

Les canaux ionique sont des protéines transmembranaires qui forment des pores à travers lesquels des ions inorganiques, tels que  $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Ca}^{2+}$  et  $\text{Cl}^-$  peuvent traverser rapidement la membrane cellulaire en descendant leur gradient électrochimique (Davies and Hanna 2003) . À ce jour, de nombreuses mutations de gènes des canaux ioniques ont été identifiées qui perturbent ou modifient la fonction des canaux ont été associés à de nombreuses maladies ("canalopathies"), y compris l'hypertension, l'arythmie cardiaque, le diabète, la fibrose kystique et une variété de troubles neuronaux (Hübner and Jentsch 2002) . Plusieurs molécules actuellement commercialisées ont une comme cible les canaux ioniques tel les inviteurs des canaux sodiques et calciques.

### **5-3- Les inhibiteurs de kinase (Kinase inhibitor)**

Les inhibiteurs de protéine kinase représentent une classe importante et encore émergente d'agents thérapeutiques ciblés. Les stratégies de découverte et de développement de médicaments ont exploré de nombreuses approches pour cibler l'inhibition de la signalisation de la protéine kinase (Grant 2009) .

### **5-4- Ligand du récepteur nucléaire (Nuclear receptor ligand)**

Les récepteurs nucléaires (**NR**), tels que les récepteurs de stéroïdes et hormones thyroïdiennes, rétinoïdes et vitamines D3, sont des facteurs de transcription inductibles par des ligands (Sladek 2011), contrôlant des événements physiologiques tel que l'inhibition de la prolifération, la différenciation et la mort cellulaire (Gronemeyer and Laudet 1995).

### **5-5- Les inhibiteurs d'enzymes (Enzyme inhibitor)**

Une grande partie des efforts de la découverte et de développement de médicaments se concentrent actuellement sur l'identification et l'optimisation de candidats médicaments qui agissent par inhibition de cibles enzymatiques spécifiques tel que les inhibiteurs de MAO et des cyclo-oxygénases (Copeland 2013) .

### **5-6- Les inhibiteurs de protéase (Protease inhibitor)**

Les protéases (aspartique, sérine, cystéine et métallo) catalysent sélectivement l'hydrolyse des liaisons polypeptidiques (Shaw 1993) contrôlant ainsi la synthèse, le renouvellement et permettant de réguler les processus physiologiques tels que la différenciation, signalisation cellulaire/ migration, défense immunologique, cicatrisation et l'apoptose(Babine and Bender 1997).

Les inhibiteurs de telles protéases émergent avec des applications thérapeutiques prometteuses (Nicholson 1996). Ces inhibiteurs trouvent leur application dans le traitement des cancers (Beckett, Davidson et al. 1996; Yan, Sameni et al. 1998) , des infections parasitaires, fongiques et virales (Becker, Harrop et al. 1995; Brindley, Kalinna et al. 1997), paludisme (Silva, Lee et al. 1996) ,VIH (Brindley, Kalinna et al. 1997)), neurodégénératifs, y compris la maladie d'Alzheimer (Vassar, Bennett et al. 1999).

Le serveur Molinspiration a été utilisé pour acquérir les scores de bio- activité des cibles médicamenteuses décrites auparavant .Voir la partie résultat et discussion (**tableau 17**).

## **6. L'accessibilité synthétique**

Le score d'accessibilité synthétique (**SA**) repose principalement sur l'hypothèse que la fréquence des fragments moléculaires dans des molécules pouvant être « réellement » obtenues est en corrélation avec la facilité de synthèse (Ertl and Schuffenhauer 2009).

Le score d'accessibilité observé entre 1 (très facile) à 10 (très difficile à synthétiser) a été décrit par (Ertl and Schuffenhauer 2009) .

Le score **SA** a été obtenu via le serveur Swiss ADME. Les résultats sont exprimés dans le **tableau 9** dans la partie résultat et discussion.

## V- ESSAIS DE FORMULATION

### A- Etude de la formulation

#### a- Choix de la forme galénique

Le suc des cladodes de figuier de barbarie présente plusieurs intérêts déjà cités par la littérature et résumés dans la partie bibliographique ; dans cette partie nous sommes intéressées à leurs intérêts sur la chevelure ;

-Selon Olivier et Dr RANJAKASON , le suc du cladode de la figue barbarine est recommandé pour les cheveux secs, ternes et manquants de brillance (Olivier and le Docteur RANJAKASON) .

-Et d'après (Shakeena, Selophy et al. 2021), ce suc calme les démangeaisons du cuir chevelu ,nettoie en profondeur les cheveux gras, renforce et répare les mèches des cheveux ,comme il peut favoriser leur poussé . Ainsi que Machado Inca a prouvé également l'intérêt de ce suc dans la réduction du gonflement des cheveux (Machado Inca 2014).

Dans cette étude et vu sa teneur en protéines (0.38g/100ml) en pectines (7.27 %) et les intérêts déjà cités ci-dessus par la littérature tel que ses propriétés anti inflammatoires et anti fongiques (traitant) leur pouvoir assouplissant et démêlant pour les cheveux (Fernandez, Trejo et al. 1990) ; le suc de raquette de figuier berbérine a été choisi comme actif à fin de formuler un shampoing traitant et nourrissant pour les cheveux toute en leur redonnant de la vitalité et améliorant leur brillance et souplesse.

#### b- Choix des actifs et de leurs concentrations

L'activité et l'efficacité des produits cosmétiques dépendent tout particulièrement des molécules actives introduites. Le pourcentage en actifs est généralement de 2 à 3 % (Martini and Seiller 1999) . Dans cette étude la molécule active est de nature liquide et contient une teneur très élevée en eau ( 80 à 95 %) (Stintzing and Carle 2005), pour cela une étape de détermination de la teneur en eau du suc du cladode a été réalisée à fin de pouvoir introduire la quantité adéquate en actif dans la formulation .

#### c- Choix des excipients

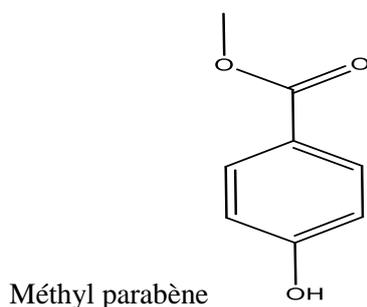
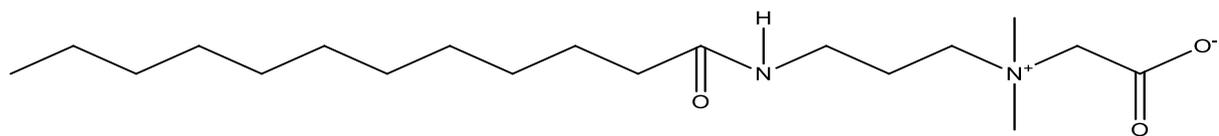
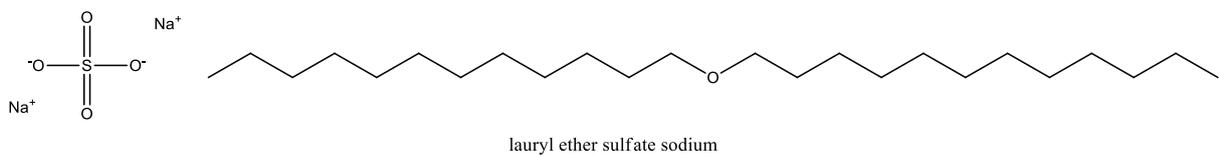
- Agent tensioactif

*Lauryl ether sulfate de sodium ( SLES) (C<sub>24</sub>H<sub>50</sub>Na<sub>2</sub>O<sub>5</sub>S)* : également nommé sodium lauryl éther sulfate ,est un tensio actif anionique , dérivé d'alcools gras éthoxylés .Il est généralement utilisé dans de nombreux produits d'hygiène corporelle , tels que les

shampoings ,les savons liquides et les détergents (Zoller and Sosis 2008). Le **SLES** est la version adoucie de de sodium lauryl sulfate , sa fonction est de mousser et de dissoudre les graisses (Zimmer 2008).

Le **SLES** est généralement incorporé aux produits détergents à raison de 6 à 35 % en poids (Mirajkar 2008).

En cas de peau sèche , le **SLES** pourrait causer son dessèchement , provoquant ainsi des irritations pour cela un rajout d'un produit surfactant végétal ( généralement le cocamidopropyl bétaine) est recommandé (Zimmer 2008) .



**Figure 19 : Lauryl ether sulfate de sodium ( SLES)**

**Cocobétaine ( CAPB) (C<sub>19</sub>H<sub>38</sub>N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>)** : Il se présente sous forme d'un liquide légèrement jaune avec une odeur caractéristique (Wieczorek, Michocka et al. 2011) . c'est un **TA** amphotère qui dérive d'alkylbétaine à longues chaînes (Lepoittevin, LeCoz et al. 2009)

employé pour ses propriétés de douceur (Ash and Ash 2004). En outre ,il contrecarre l'irritation de la peau causé par les **TA** anioniques (Lawrence 2004).

Il est généralement incorporé aux produits cosmétiques à des doses allant de 1 à 5 % en poids (Mirajkar 2008).

- **Agent Acidifiant**

*Acide citrique* : il a été utilisé afin d'optimiser le PH de la formulation shampooings vers la plage [5.5-7.5] (Baki and Alexander 2015).

- **Agent Conservateurs**

*Méthyl parabène* ( $C_8H_8O_3$ ) : est un conservateur anti microbien très utilisé en cosmétologie , produits alimentaires et les formulation pharmaceutique .Il est incorporé dans les préparations topiques à une concentration de 0.02 à 0.3 % (Decker Jr and Wenninger 1987).

- **Agent chélateurs**

*EDTA* : en cas d'eau dure et lors du lavage, le calcaire interagit avec le shampooing formant des sels de calcium insolubles qui réduisent ainsi le pouvoir moussant en rendant les cheveux ternes, et difficile à démêler. l'**EDTA** neutralise la formation de sels par séquestration des ions calcium donnant un aspect plus souple et brillant à la chevelure (Verite 1999).

L'**EDTA** favorise aussi un long pouvoir moussant, une très longue conservation et une stabilité durable des qualités d'un produit (Morton 1985). Il permet aussi de freiner le phénomène d'oxydation/décoloration des cosmétiques au contact de l'air (Baki and Alexander 2015). Il peut être inclus dans les préparations topiques à une concentration de 0.005% à 0.1% (Rowe, Sheskey et al. 2009).

- **Agent viscosifiant**

*Chlorure de sodium* ( $NaCl$ ) :c'est l'agent viscosifiant des **TA** anioniques en solution (Mattha 1977) . Les courbes représentant la viscosité en fonction de la concentration en sel donne une forme en cloches étroite, rendant le réglage de la viscosité particulièrement délicat. (Okor 1993).

- **Diluant**

*Eau* ( $H_2O$ ): l'eau distillée est utilisé comme diluant.

**Le tableau 3** résume les ingrédients de la formule avec leurs concentrations et leurs activités.

**Tableau 3: Liste qualitative et quantitatives des ingrédients et leurs fonctions**

Nom INCI	Nom chimique/IUPAC	Références	Fonction	Concentration %
Lauryl ether sulfate de sodium	disodium;1-dodécoxydodécane;sulfate	(Association 2020)	Surfactant/Détergeant /Agent moussant	6-35%
Coco bétaine	Acide 2-(méthyl amino) acétique	(Association 2020)	Surfactant/Détergeant /Agent moussant	1-5 %
EDTA	N,N-Di méthyl acétamide	(Association 2020)	Séquestrant	0.05%
Chlorure de sodium	Sodium chloride	(Association 2020)	Control de viscosité	QSP texture souhaité
Acide citrique	Acide 2-Hydroxy-1,2,3propane tricarboxylique		Chélation / Ajusteur de pH	QSP PH =5.5-7.5
Méthyl parabène	Methyl-4-hydroxybenzoate	(Association 2020)	Conservateur antimicrobien	0.3%
Actif			Agent actif	2%
Eau	Oxydane	(Association 2020)	Solvant	QSP 100 %

#### **d- Procédé de formulation de shampooing**

- **Préparation des matières premières**

**L'actif**: les cladodes optés pour l'extraction de suc utilisé pour la formulation ont été récoltés au mois de février.

Dans un premier temps les épines ont été manuellement éliminées, puis le cladode a été :

- ✓ Laver sous un courant d'eau.
- ✓ Eplucher (débarrasser de la cuticule).
- ✓ Broyer à l'aide d'un moulin
- ✓ Filtrer et récupérer le suc.

**Autres matières premières (excipients)** : les quantités suffisantes de chaque matière première selon la formule ont été soigneusement prélevées en utilisant une balance de précision.

- **Formulation de shampooing**

***Mode opératoire :***

- Dissoudre le **SLES** dans une petite quantité d'eau dans un bain marie à 37 °C jusqu'à dissolution complète.
- Ajouter l'EDTA toute en maintenant une agitation continue.
- Ajouter l'extrait de cladode et l'homogénéiser jusqu'à dissolution complète de suc .
- Mélanger la cocobétaïne petit à petit en agitant tout doucement sans faire mousser .
- Ajouter le méthyl parabène
- Verser par fraction la solution de chlorure de sodium dans le mélange précédent jusqu'à l'obtention de la texture souhaitée.
- Ajuster la quantité de l'acide citrique suffisante pour avoir un PH =5.5

- **Préparation du témoin négatif**

Dans la préparation du témoin négatif : tous les ingrédients autres que l'extrait actif ont été conservés contrairement aux ingrédients actifs issues du cladode du figuier de barbarie .

**e- Contrôle qualité**

***1- Analyse organoleptique***

Le contrôle organoleptique de shampooing comporte un examen approfondi des caractères organoleptiques (couleur – odeur – aspect).

***2- Analyses physico-chimiques***

**a- PH**

A l'aide d'un PH-mètre on mesure le PH de shampooing traitant et de témoin négatif. Le PH d'un shampooing doit être voisin de celui de la peau (5.5).

**b- Densité**

La densité a été mesurée à l'aide d'un pycnomètre calibré. La méthode est basée sur la détermination de la masse du matériel testé qui est placé dans une petite coupe (**voir figure 20**) d'un volume connu à une température donnée. la densité de shampooing a été déterminée par l'équation suivante (Westwood and Kabadi 2003):

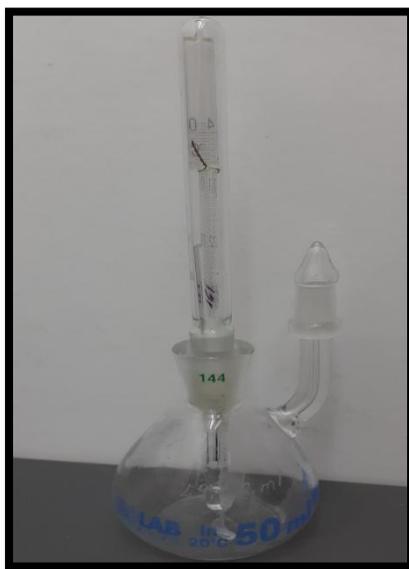
$$\rho = (m_o - m_e) / V$$

où :

$m_o$  : masse de pycnomètre plein

$m_e$  : masse de pycnomètre vide

$V$  : volume de pycnomètre



**Figure 20: pycnomètre calibré**

### **c- Pouvoir moussant**

Il existe différentes méthodes pour déterminer la quantité et la stabilité de la mousse formée par un tensioactif. Dans le cas de notre étude , nous avons opté pour la méthode d'agitation de cylindre (AlQuadeib, Eltahir et al. 2018) qui consiste à :

- ✓ Verser dans un cylindre gradué (éprouvette 250 ml) ,1% de 50 ml (eau) de shampooing
- ✓ Secouer dix fois en recouvrant à la main.
- ✓ Enregistrer par la suite le volume total de la mousse après 1 min d'agitation (**figure 30**).

#### **d- Stabilité de la mousse**

La stabilité de la mousse a été mesurée avec le même volume de mousse après 20 min d'agitation.

Le pouvoir moussant ainsi que la stabilité ont été réalisés sur la formule à base du cladode en comparaison avec un shampoing commercialisé (**figure 21**).



**Figure 21 : shampoing commercialisé.**

#### **f- Evaluation de l'activité démêlante du shampoing formulé**

L'effet démêlant et hydratant du shampoing formulé a été testé sur des mèches identiques (issus d'une même personne) en comparaison avec un témoin négatif et un contrôle (shampoing de commerce) ; afin de confirmer l'effet démêlant du shampoing formulé sur la chevelure (**figure 32**).

## Chapitre 2 : Résultat et discussion

### I- VALORISATION DES CLADODES

#### 1- Teneur en cendres

La teneur en cendres enregistrée dans les cladodes est déterminée par rapport à la matière sèche, la masse trouvée avant minéralisation est 225g et après minéralisation complète est 4g,

Teneur en cendre %= 1.78% MS

#### 2- Teneur en eau

La teneur en eau est déterminée à partir du suc des cladodes estimée dans cette étude à 95% ce qui est en concordance avec les résultats de Murillo Amador et Garcia, d'une part. (Murillo Amador and García 2002). D'autre part cette teneur est supérieure à celle rapportée par (Chiteva and Wairagu 2013) et (Flachowsky and Yami 1985) (82%).

Cette différence est due à la variation de cette teneur en fonction de changement de stades de développement des cladodes. A ce titre Stintzing montre que les cladodes à leur jeune stade de développement accumulent plus d'eau ce qui peut expliquer la teneur élevée en eau pour le suc obtenue à partir des cladodes. (Stintzing, Herbach et al. 2005).

#### 3- Détermination du rendement d'extraction

Le rendement d'extraction a été calculé pour huit mois, les résultats obtenus ont été exprimés dans le **tableau 4**.

**Tableau 4: Rendement d'extraction du jus des cladodes d'*Opuntia ficus-indica* en fonction du temps (période : Octobre-Juin).**

Mois	Octobre	Novembre	Décembre	Janvier	Février	Mars	Avril	Mai	Juin
Poids des raquettes (g)	568	375	301	340	300	420	315	410	
Poids de jus résultant (g)	130	70	55	120	150	240	180	231	
Rendement d'extraction %	22.88	18.66	18.27	35.29	50	57.14	57.14	56.34	

Le rendement d'extraction du suc du cladode était variable avec le temps. La rentabilité a été maximale vers la moitié d'hivers en s'étendant jusqu'à la fin du printemps. Tandis qu'elle a diminué en automne.

Cette variable est dû au changement climatique où la plante peut s'adapter avec. Pour cette raison le rendement hydrique a diminué en automne (octobre – novembre) vu que la plante a commencé à ajuster une résistance à la sécheresse pendant les ères chauds en réduisant ses phénomènes photo synthétiques (Brulfert, Guerrier et al. 1984). Ensuite elle va réajuster sa teneur en eau pendant les saisons tempérés (janvier jusqu'à mai) (Brulfert, Guerrier et al. 1984).



**Figure 22 : variabilité de la teneur en eau en fonction de temps .**

## **II- LA TENEUR DES PROTEINES**

La teneur en protéines a été déterminée par la spectrophotométrie dans la région de visible à 750 nm en utilisant une courbe d'étalonnage par différentes concentrations de sérum albumine bovine en tant que solution standard. Le résultat est exprimé en grammes d'équivalent sérum albumine bovine (gESAB/100g). La répartition des résultats du DO est reportée dans le tableau ci-joint (**tableau 5**)

**Tableau 5: La répartition des résultats du DO de dosage des protéines**

<b>[ ] g/100 g</b>	<b>DO</b>
0,00024	0,087
0,00028	0,132
0,00035	0,222
0,00422	0,263
0,00528	0,309
0,00598	0,379

**Figure 23 : courbe d'étalonnage de sérum albumine bovine**

- L'équation de notre courbe est :

$$Y = 62.37X$$

La DO optique de notre échantillon dilué en 1/80 est 0.298, à partir de cette équation on trouve une valeur de 0.38g/100g

la teneur en protéines dans notre cladode est de 0.38gSAB/100g qui est dans l'intervalle donné par Stintzing et Herbach 0.1 à 1gSAB/100g (Stintzing, Herbach et al. 2005)

Les différences de richesse en protéines sont dues aux plusieurs facteurs telle que l'âge des cladodes, à côté des différences significatives entre espèces, en plus de site de culture et le temps de récolte.

### III- LA TENEUR DES PECTINES

La teneur en pectine dans le suc du cladode a été déterminée en calculant son pourcentage par rapport à la masse du suc utilisée. **Le tableau 6** résume les données obtenues.

**Tableau 6:Donnés avant et après le séchage.**

	Poids de jus (g) (équivalent de 4 ml)	Poids de culot (g)
Avant le séchage	1.1	0.22
Après le séchage		0.08(pectine séchée)



**Figure 24 : Pectines séchés**

$$\text{Pectine \%} = (0.08 \text{ g} / 1.1 \text{ g}) * 100$$

$$\text{Pectine \%} = 7.27 \%$$

Dans ce travail , le rendement trouvé ( 7.27% ) est supérieur à celui de (Boutakiout 2015) et inférieur à celui de (Bayar, Kriaa et al. 2016) qui sont respectivement 2.25%, et 10.24%. Sachant que Boutakiout a adopté la même méthode qu'on a été choisie ; Nilesh, alors que Bayar, Kriaa et al ont utilisé la technique décrit par Bagherian et al.

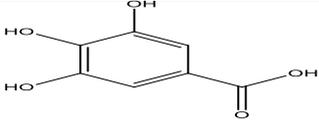
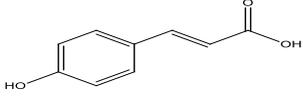
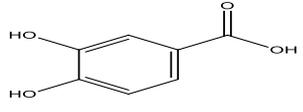
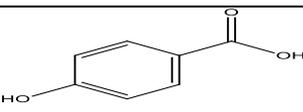
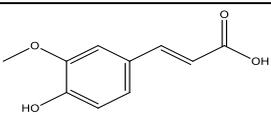
Cette différence est due à diverses raisons. En effet, le rendement de pectine dépend d'une part du type de la matière première , des techniques de dosage , de la variété et du stade de la maturité des cladode affectant ainsi la quantité et la qualité de la pectine extraite (Kar and Arslan 1999).

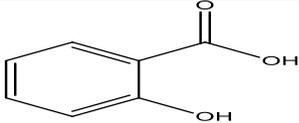
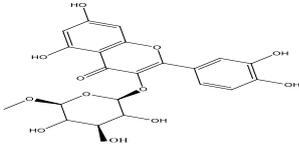
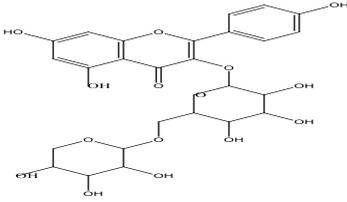
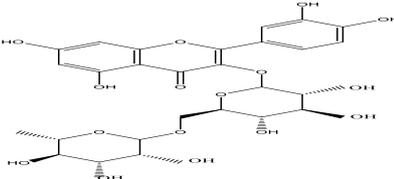
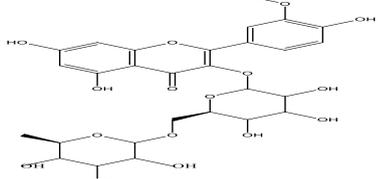
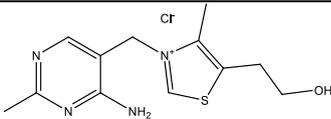
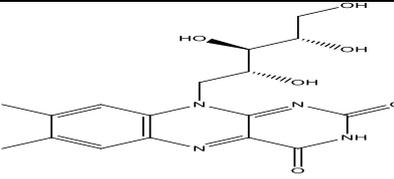
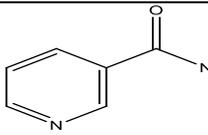
## IV- FILTRAGE ADME/TOX ET RESSEMBLANCE AU MEDICAMENT

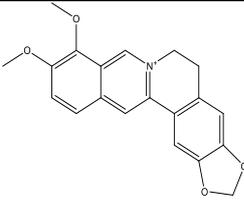
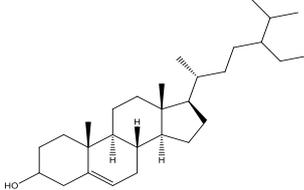
### a. Récolte structurale

Afin de faciliter l'expression des résultats, les 16 ligands étudiés ont été numéroté de **L1** à **L16**. Les résultats sont exprimés dans le **tableau 7** :

**Tableau 7: Les identifiants CID, SMILES et structures des molécules testées**

Ligand	Molécules	CID PubChem	Poids moléculaires	Structures	SMILES	Références
L1	Acide gallique	24721416	188.13		<chem>C1=C(C=C(C(=C1O)O)O)C(=O)O</chem>	( <a href="#">Association 2020</a> )
L2	Acide coumarique	1549106	164.16		<chem>C1=CC(=CC=C1C=C)C(=O)O</chem>	( <a href="#">Association 2020</a> )
L3	Acide 3,4-dihydroxybenzoïque	72	154.12		<chem>C1=CC(=C(C=C1C(=O)O)O)O</chem>	( <a href="#">Association 2020</a> )
L4	acide 4-hydroxybenzoïque	135	138.12		<chem>C1=CC(=CC=C1C(=O)O)O</chem>	( <a href="#">Association 2020</a> )
L5	Acide férulique	445858	194.18		<chem>COC1=C(C=CC(=C1)C=C)C(=O)O</chem>	( <a href="#">Association 2020</a> )

L6	Acide salicylique	338	138.12		<chem>C1=CC=C(C(=C1)C(=O)O)O</chem>	<a href="#">(Association 2020)</a>
L7	Isoquercitrine	5280804	464.4		<chem>C1=CC(=C(C=C1C2=C(C(=O)C3=C(C=C(C=C3O2)O)O)OC4C(C(C(C(O4)CO)O)O)O)O)O</chem>	<a href="#">(Association 2020)</a>
L8	Nicotiflorine	5318767	594.5		<chem>C[C@@H]1O[C@@H](OC[C@H]2O[C@@H](OC3=C(OC4=C(C(O)=CC(O)=C4)C3=O)C3=CC=C(O)C=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	<a href="#">(Association 2020)</a>
L9	Rutine	5280805	610.5		<chem>C[C@@H]1O[C@@H](OC[C@H]2O[C@@H](OC3=C(OC4=C(C(O)=CC(O)=C4)C3=O)C3=CC=C(O)C(O)=C3)[C@H](O)[C@@H](O)[C@@H]2O)[C@H](O)[C@@H](O)[C@H]1O</chem>	<a href="#">(Association 2020)</a>
L10	Narcissine	5481663	624.5		<chem>C1CN2CC3=CC4=C(C=C3C5C2C1=CC(C5O)O)OCO4</chem>	<a href="#">(Association 2020)</a>
L11	Vitamine B1 « thiamine »	135418510	337.3		<chem>CC1=C(SC=[N+]1C2=CN=C(N=C2N)C)CCO</chem>	<a href="#">(Association 2020)</a>
L12	Vitamine B2 « riboflavine »	493570	376.4		<chem>CC1=CC2=C(C=C1C)N(C3=NC(=O)NC(=O)C3=N2)CC(C(C(O)O)O)O</chem>	<a href="#">(Association 2020)</a>
L13	Vitamine B3 « nicotinamide »	936	122.12		<chem>C1=CC(=CN=C1)C(=O)N</chem>	<a href="#">(Association 2020)</a>
L14	Acide palmitoléique	445638	254.41		<chem>CCCCCCC=CCCCCCCC(=O)O</chem>	<a href="#">(Association 2020)</a>

L15	Berberine	2353	336.4		<chem>COC1=C(C2=C[N+]3=C(C=C2C=C1)C4=CC5=C(C=C4CC3)OCO5)OC</chem>	<a href="#">(Association 2020)</a>
L16	β-sitostérol	222284	414.7		<chem>CCC(CCC(C)C1CCC2C1(CCC3C2CC=C4C3(CCC(C4)O)C)C)C(C)C</chem>	<a href="#">(Association 2020)</a>

## **b. Filtrage ADMET/TOX**

Les résultats de l'ADME/TOX obtenus à partir de PkcsM, SwissADME et AdmetSAR pour les 16 ligands sont résumés dans les **tableaux 8, 9, 10 et les figures 25, 26, 27**.

Un codage couleur est adopté à fin de faciliter l'interprétation des résultats, les propriétés à haut risque d'effets indésirables comme la mutagénicité ou une mauvaise absorption intestinale sont représenté en couleur rouge, une couleur jaune indique un résultat toléré, alors que la couleur verte indique un comportement conforme au médicament (Kumar, Kabilan et al. 2017).

### **1. L'absorption**

#### **a L'absorption intestinale humaine (HIA)**

Les résultats exprimés par le serveur PkcsM ont montré que les molécules **2 - 5 - 11 - 13 - 14 - 15** et **16** ont une bonne absorption intestinale (**Tableau 8**) ; alors que le serveur SwissADME a trié, en plus de ces molécules, excepté de **L16**, les ligands **1- 3 - 4 - 6** et **10** (**Tableau 9**).

Tandis que, AdmetSAR a donné une absorption intestinale acceptable pour tous les ligands sauf pour le ligand **L5** (**Tableau 10**).

Le ligand **2 -5-11-13-14 - 15** et **16** pourraient être des candidats médicamenteux parce qu'ils ont représenté une meilleure absorption intestinale sans **AMES** toxicité et cancérogénicité (**Tableau 10**).

#### **b Boiled egg**

Le modèle intégré BOILED-Egg (**figure 25 et 26**) a été utilisé pour confirmer les résultats d'absorption intestinale obtenus par PkcsM et AdmetSAR. Ainsi les molécules **2 - 4 -5 - 6 -14** et **15** ayant une capacité d'absorption **GI** de même qu'une pénétration de la barrière hémato-encéphalique, alors que le **1 - 3,-10 -11** et **13** ne fait prouver que la perméabilité gastro intestinale. Néanmoins, le ligand **12** était hors les zones colorées de boiled egg indiquant une mauvaise absorption intestinale et une imperméabilité à travers la barrière hémato-encéphalique, témoins de résultats prédits par le PkcsM et le SwissADME.

Ainsi qu'on note **4** molécules hors la courbe à savoir **7-8-9** et **16** dont les trois premières ont affichées une meilleure absorption cutanée (**tableau 9**).

#### **c La biodisponibilité orale (Oral bioavailability)**

Parmi tous les composés ; comme montre le radar de la biodisponibilité orale (**figure 27**) ; les ligands **L10 - L11** et **L15** ont été trouvés dans la plage des données et la partie colorée de

radar ce qui signifie que ces composés sont très appropriées pour être proposés comme médicament orale.

Tous les autres critères à savoir la lipophilie (LOGP entre -0,7 et + 5,0) et la flexibilité (pas plus de 9 liaisons rotatives) ; et l'insolubilité (log S pas supérieur à 6), la taille (MW entre 150 et 500 g/mol) et la polarité (TPSA entre 20 et 130 Å<sup>2</sup>) ont été respectés pour les molécules **L2 - L5** et L13.

On outre, les ligands L1- **L2** - L3 - L4 - **L5** - L6 et L13 sont aussi des composés pertinents pour être suggérés comme drogue oral car ils violaient un seul critère, soit : l'insaturation (Saturation : fraction de carbones dans l'hybridation sp<sup>3</sup> non inférieure à 0,25), tout comme le ligand 7 qui a violé aussi un seul caractère à savoir : la polarité (TPSA entre 20 et 130 Å<sup>2</sup>) .

***d Perméabilité cutané (log Kp):***

Le serveur SwissADME suggérant que toutes les 16 actifs du cladode présentent une bonne perméabilité cutanée (**tableau 9**) ; il a été utilisé aussi pour leur classement avec un ordre croissant (selon valeur log kp) indiquée ci-dessous :

L9(-10.26) < L8(-9.91) < L12(-9.63) < L7(-8.88) < L10 (-8.07) < L11(-7.19) < L1(-6.86) < L3(-6.42) < **L5(-6.41)** < **L2(-6.26)** < L4(-6.02) < L15(-5.78) < L6(-5.54) < L14(-3.18) < L16 (-2.2) < L13 (-1.31) (**voir tableau 9**) ; sachant que plus le log Kp est négatif , moins la molécule pénètre dans la peau (Ranjith and Ravikumar 2019).

**Tableau 8: Les paramètres pharmacocinétiques et toxicologiques évalués des 16 composés par le PkcsM.**

	Compounds	01	02	03	04	05	06	07	08	09	10	11	12	13	14	15	16
Absorption	Human intestinal	43.374	93.494	71.174	1.151	93.685	83.889	47.999	30.232	28.202	83.639	100	36.107	92.547	92.51	97.147	94.464
	Caco-2 permeability	0.081	1.21	0.49	1.151	0.176	1.151	0.242	-0.587	-0.753	0.551	0.867	-0.679	1.159	1.565	1.734	1.201
	Surface Area	67.135	69.587	62.341	57.546	81.065	57.546	183.901	236.106	240.901	121.943	109.957	152.292	52.517	112.480	144.867	187.039
Distribution	VDss (human)	-1.855	-1.151	-1.298	-1.557	-1.367	-1.57	1.846	-0.017	0.011	0.73	-0.368	-0.196	-0.224	-0.574	0.78	0.193
	BBB permeability	-1.102	-0.225	-0.683	-0.334	-0.239	-0.334	-1.688	-1.865	-2.076	-0.131	-0.368	-1.552	-0.37	-0.084	0.198	0.781
Excretion	Total clearance	0.518	0.662	0.551	0.593	0.623	0.607	0.394	-0.077	-0.28	1.044	1.056	0.7	0.608	1.817	1.27	0.628
	Renal OrganicCation transporter (OCT)	No	No	No	No	No	No	No	No	No	No						

Green = good, Yellow = tolerable , Red = bad.

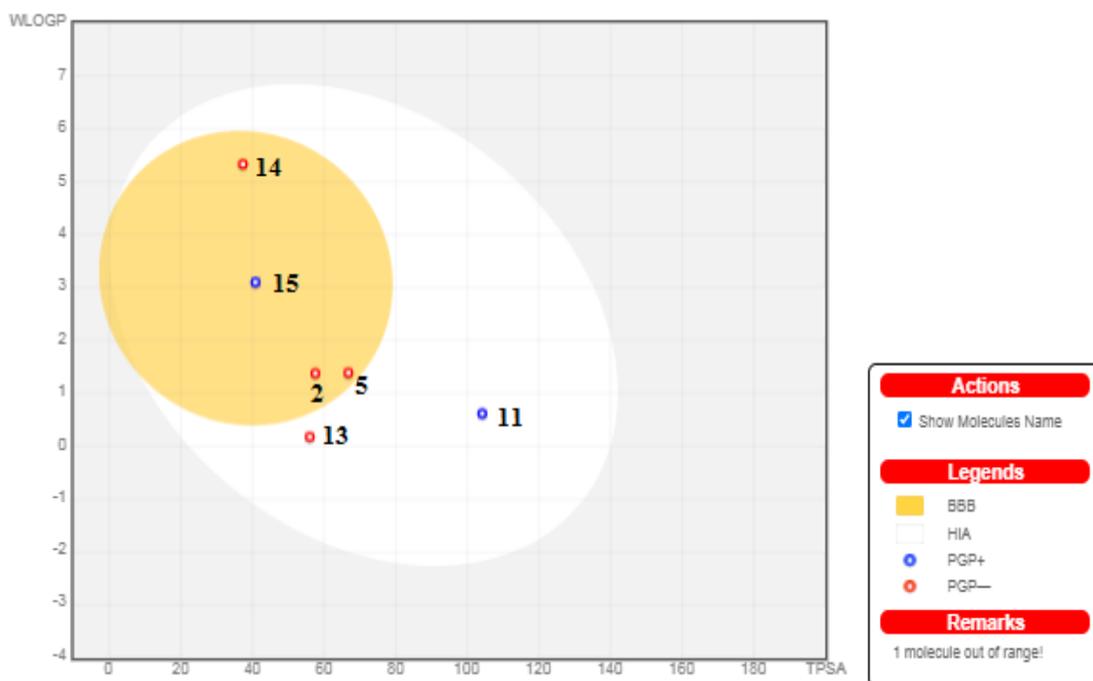
VD<sub>ss</sub>: < -0.15 low, >0.45 high, BBB: >0.3 cross BBB , <-1 poorly distributed to the BBB, Low skin permeability : > -2.5, Caco-2 permeability: > 0.9 , Human intestinal absorption :> 90 .

**Tableau 9: Propriétés pharmacocinétiques et chimie médicinale des 16 molécules (SwissADME).**

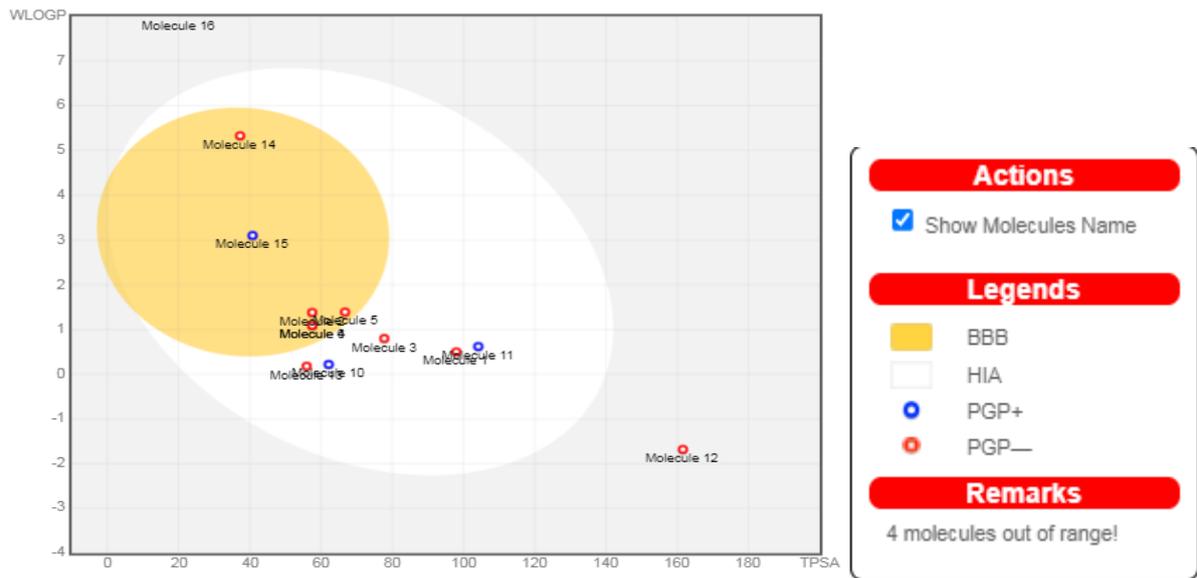
Molécule			Pharmacokinetics		Medicinal Chemistry	
			GI absorption	Log $K_p$ (skin permeation) cm/s	Leadlikeness	Synthetic Accessibility
Lref						
		L1	High	-6.84	No	1.22
		L2	High	-6.26	No	1.61
		L3	High	-6.42	No	1.07
		L4	High	-6.02	No	1.00
		L5	High	-6.41	No	1.93
		L 6	High	-5.54	No	1.00
		L 7	Low	-8.88	No	5.32
		L8	Low	-9.91	No	6.48
		L9	Low	-10.26	No	6.52
		L10	High	-8.07	Yes	4.20
		L11	High	-7.19	Yes	2.99
		L12	Low	-9.63	No	3.84
		L13	High	-1.31	No	1.00
		L14	High	-3.18	No	2.84
		L15	High	-5.78	No	3.14
		L16	Low	-2.20	No	6.30

**Tableau 10: Le profil ADMET des ligands testés en utilisant admetSAR.**

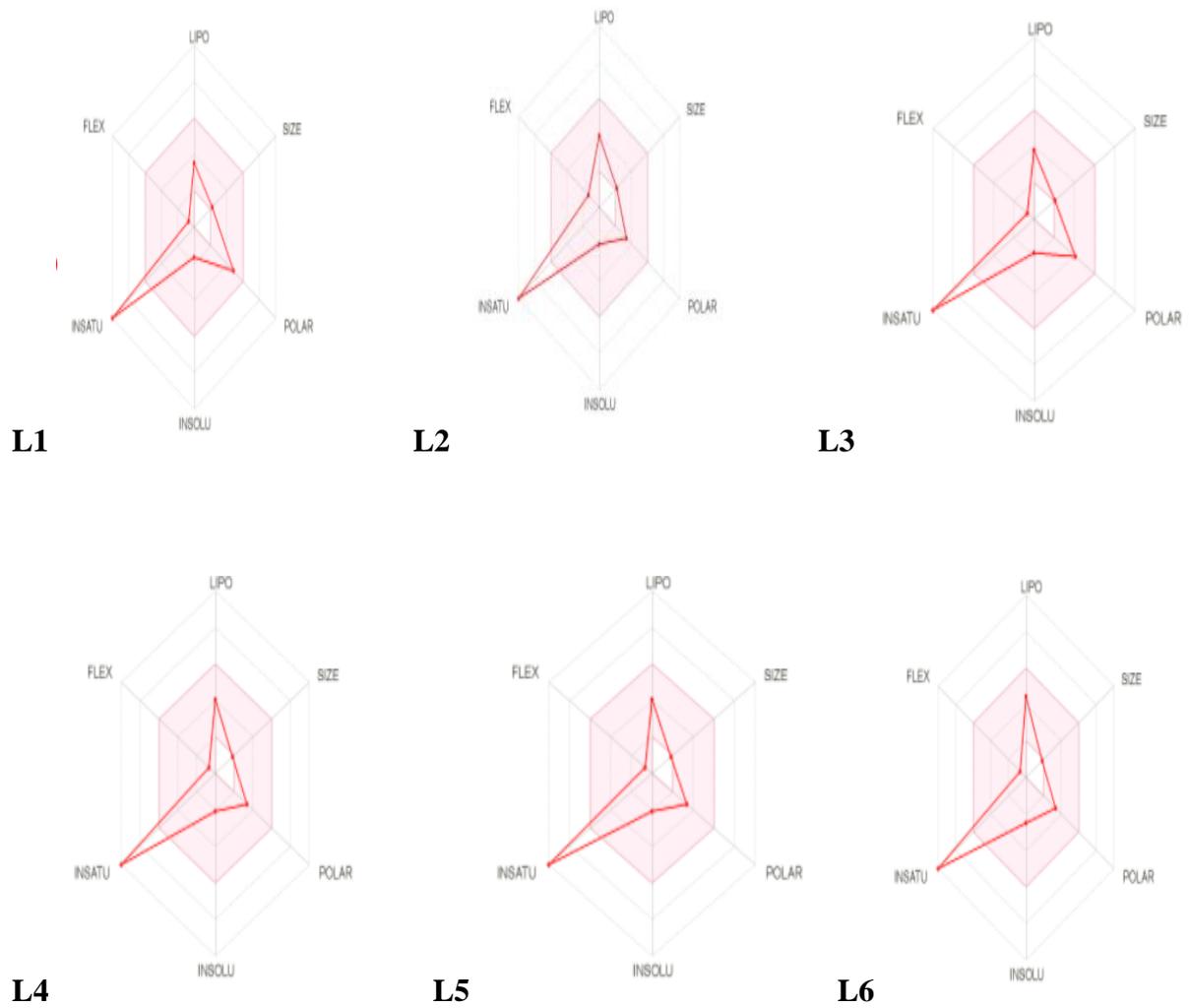
ADMET PROFILE	HIA	BBB	CYP inhibition/substrate	Ames toxicity	Carcinogenicity
L1	+	+	non substrate/non inhibitor	Non toxic	Non carcinogenic
L2	+	+	non substrate/non inhibitor	Non toxic	Non carcinogenic
L3	+	-	non substrate/non inhibitor	Non toxic	Non carcinogenic
L4	+	+	non substrate/non inhibitor	Non toxic	Non carcinogenic
L5	-	+	non substrate/non inhibitor	Non toxic	Non carcinogenic
L6	+	+	non substrate/non inhibitor	Non toxic	Non carcinogenic
L7	+	-	substrate/non inhibitor	Toxic	Non carcinogenic
L8	+	-	Substrat/ Non Inibitor	Non toxic	Non carcinogenic
L9	+	-	Substrat/ Non Inibitor	Non toxic	Non carcinogenic
L10	+	+	Substrat/Inibitor	Non toxic	Non carcinogenic
L11	NT	NT	NT	NT	NT
L12	+	-	Substrat/Inibitor	Non toxic	Non cancerogenic
L13	+	+	non substrate/non inhibitor	Non toxic	Non cancerogenic
L14	+	+	non substrate/ inhibitor	Non toxic	Non cancerogenic
L15	NT	NT	NT	NT	NT
L16	NT	NT	NT	NT	NT

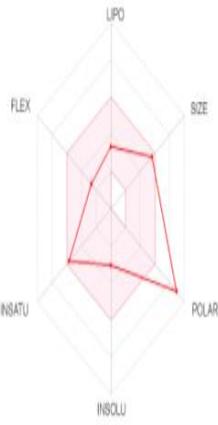


**Figure 25: boild eggs des 7 meilleurs ligands de SwissADME**

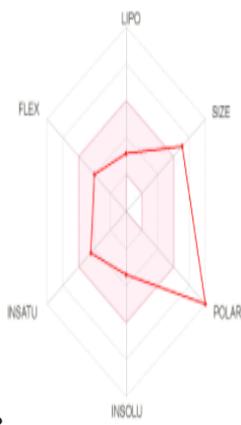


**Figure 26: boild eggs des 16 molécules SwissADME**





**L7**



**L8**



**L9**



**L10**



**L11**



**L12**



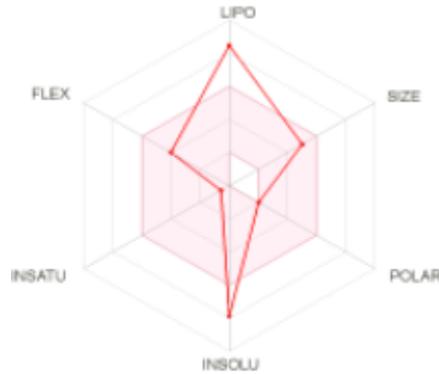
**L13**



**L14**



**L15**



**L16**

**Figure 27 :Radars de biodisponibilité orale des ligands L1, L2 , L3, L4, L5, L6, L8, L9, L10, L11, L12, L13 ,L14 et L15. La zone colorée est l'espace physico-chimique propice à la biodisponibilité oral (SwissADME).**

Concluant pour **L2 - L5 - L14** et L15 ont représenté simultanément une bonne absorption par voie orale avec une bonne perméabilité à travers la barrière hémato-encéphalique.

Le ligand 16 a été trouvé hors **BOILD EGG** .En outre il a été mis en évidence une mauvaise absorption cutanée (**tableau 9**) par la suite il a été expulsé de l'étude.

Les ligands 11 et 13 montrent également une bonne absorption par la voie per-os mais n'atteignent pas la barrière hémato-encéphalique par la suite ont peu d'intérêt, et vu que sont des vitamines ont été exclus de l'étude dans les temps qui ont suivi.

## **2. Distribution**

Selon les résultats de Boild egg et **VDss** on remarque que le 15 a prouvé son perméabilité hémato-encéphalique par un bon volume de distribution (0.58) prédit par le Pkcs<sub>m</sub> (**tableau 8**).

## **3. La ressemblance médicamenteuse**

Un codage couleur est adopté à fin de facilité l'interprétation des résultats, les propriétés à haut risque d'effets indésirables comme la mutagénicité ou une mauvaise absorption intestinale sont représenté en couleur rouge , une couleur jaune indique un résultat toléré ,alors que la couleur verte indique un comportement conforme au médicament .(Kumar, Kabilan et al. 2017).

### 3.1. Les paramètres

Plusieurs paramètres impliqués dans la ressemblance aux médicaments ont été vérifiés.

#### 3.1.1. CLogP

Le résultat de l'étude a montré que les valeurs calculées de CLogP en utilisant le logiciel OSIRIS pour les ligands **2 - 5** et **15** ont été trouvés pour des valeurs moins de 5 (**Tableau 11**) indiquant une très bonne absorption de ces composés (Kaiser and Valdmanis 1982).

Ainsi les valeurs ClogP des autres molécules, à l'exception de **14**, se trouvent dans une plage raisonnable de d'hydrophilicité.

#### 3.1.2. LogS

Les résultats de **tableau 11** ont été montrés que tous les composés étudiés sont solubles à l'exception de ligand **14** et **15** qui a été exprimé des logS inférieur à -4 (-4.01, -4.67 et -6.67 respectivement) suggérant que cette faible solubilité de ces derniers peut affecter de manière significative ses caractéristiques d'absorption et de distribution <https://www.organic-chemistry.org/prog/peo/logS.html>.

Ainsi les valeurs logS des molécules **2** et **5** se trouvent dans une plage raisonnable de solubilité.

#### 3.1.3. Poids moléculaire

Selon les données d'OSIRIS (**tableau 11**), les poids moléculaires de tous les ligands testés se sont avérés inférieurs à 450 Dalton excepté de ligands **7 - 8** et **9**, ainsi les PM des molécules **2-5-14** et **15** se trouvent dans une plage raisonnable.

#### 3.1.4. Similarité médicamenteuse (Drug Likeness score)

D'une part, Les composés **2** et **5** ont été montrés une valeur positive pour la similarité médicamenteuse (Druglikness) (**tableau 11 OSIRIS**) indiquant que ces composés contiennent principalement des fragments qui sont fréquemment présents dans les drogues commerciales (Ursu, Rayan et al. 2011), ainsi les ligands **1-8-9-10** et **12** ont présenté une similitude médicamenteuse.

D'autre part, le serveur SwissADME a sélectionné deux molécules seulement (**10** et **11**) comme étant similaires au leads médicamenteux (**voir le tableau 9**).

### 3.1.5. Score de médicament (ds) (drug score)

La valeur du score de drogue prédits par l'explorateur de propriétés OSIRIS pour les composés 1 à 16 a été de 0.13 ,0.81 ,0.44 ,0.35 ,0.86 ,0.13 ,0.44 ,0.60 ,0.59 ,0.94 ,0.76 ,0.91 ,0.52 ,0.32 ,0.62 et 0.23. (tableau 11).

Ceci montre que tous composés possèdent les valeurs de risque moyen et peuvent être utilisés en tant que molécule médicamenteuse (Alonso, Bliznyuk et al. 2006).

**Tableau 11 : Drug-likeness prediction through OSIRIS Property Explore**

S. number	Ligand	C log $P$	Solubility log $S$	Molecular weight	TPSA $\text{\AA}^2$	Druglikness	Drug score
01	L1	0.31	-1.07	186.12	107.22	0.31	0.13
02	L2	1.13	-1.7	164.16	57.53	0.58	0.81
03	L3	0.45	-1.04	154.12	77.76	-0.12	0.44
04	L4	0.8	-1.33	138.12	57.53	-1.5	0.35
05	L5	1.06	-1.72	194.19	66.76	1.12	0.86
06	L6	0.8	-1.33	138.12	57.53	-1.44	0.13
07	L7	-0.35	-2.19	464.38	206.60	-2.17	0.44
08	L8	-0.91	-2.69	594.52	245.29	2.81	0.60
09	L9	-1.26	-2.40	610.52	265.52	3.31	0.59
10	L10	1.21	-2.78	287.31	62.16	3.36	0.94
11	L11	-3.47	-0.76	265.36	104.15	0.28	0.76
12	L12	-2.07	-2.43	376.37	155.05	6.24	0.91
13	L13	-0.25	-0.91	122.13	55.98	1.16	0.52
14	L14	5.81	-4.01	254.41	37.30	-25.10	0.32
15	L15	0.52	-4.67	336.37	40.80	-0.67	0.62
16	L16	7.86	-6.67	414.72	20.23	-4.48	0.23

## 3.2. Les règles

### 3.2.1. Lipinski et ses collaborateurs

Convenablement à la règle de Lipinski, les composés 2-5-14 et 15 sont oralement actifs. Ainsi pour le 1-3-4-6-10 et 12 (voir tableau 12 et 13).

Néanmoins, les règles ne sont pas adaptées aux produits naturels compliqués car elles ont déduites de petites molécules relativement simples, elles consèrrent uniquement les médicaments synthétiques (Ghose, Viswanadhan et al. 1999; Bhal, Kassam et al. 2007).

**Tableau 12 : Lipinski's rule of five from SwissADME**

		Lipinski's Rule of Five					Drug-Likeness
		Molecular Weight (g/mol)	Lipophilicity (MLogP)	Hydrogen Bond Donors	Hydrogen Bond Acceptors	No. of Rule Violations	Lipinski's Rule Follows
N°	CID	Lessthan 500 Dalton	Lessthan 5	Lessthan 5	Lessthan 10	Lessthan 2 Violations	
L1	370	170.12	1.28	2	3	0 violation	Yes
L2	1549106	164.16	1.28	2	3	0 violation	Yes
L3	72	154.12	0.40	3	4	0 violation	Yes
L4	135	138.12	0.99	2	4	0 violation	Yes
L5	445858	194.18	1.00	3	4	0 violation	Yes
L6	338	138.12	0.99	2	3	0 violation	Yes
L7	5280804	464.38	M2-2.59	8	12	2 violation	No
L8	5318767	594.52	-3.43	9	15	3, violation	NO
L9	5280805	610.52	-3.89	10	16	3, violation	NO
L10	72378	287.31	1.08	2	5	0 violation	Yes
L11	1130	265.35	0.05	2	3	0 violation	Yes
L12	493570	376.36	-0.54	5	8	0 violation	Yes
L13	936	122.12	-0.43	1	2	0 violation	Yes
L14	445638	254.41	4.09	1	2	0 violation	Yes
L15	2353	336.36	2.19	0	4	0 violation	Yes
L16	222284	414.7	6.73	1	1	1 violation	Yes

### 3.2.2. Autres

Selon les résultats de **tableau 13**, la molécule 15 a été respectée les cinq règles ainsi pour le L10 ; alors que le **2 et 5** ont enfreint que la règle de Muegge.

**Tableau 13 : Drug-likeness, lead-likeness, and PAINS parameters of best compounds by SwissADME.**

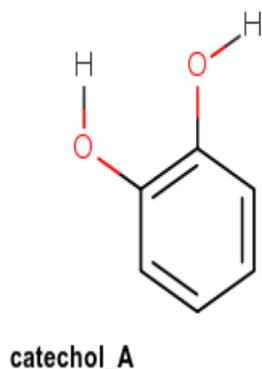
	L 1	L 2	L 3	L 4	L 5	L 6	L 7	L 8	L 9	L 10	L 11	L 12	L 13	L 14	L 15	L 16	
Drug-likeness	Lipinski violations	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	
	Ghose violations	No	Yes	No	No	Yes	No	No	No	No	YES	YES	No	No	No	Yes	No
	Veber violations	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	YES	YES	No	YES	No	Yes	Yes
	Egan violations	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	Yes	No	No	No	YES	YES	No	YES	YES	Yes	No
	Muegge violations	No	YES	YES	No	No	No	Yes	No								
PAINS alerts	1	0	1	0	0	0	1	0	1	0	0	0	0	0	0	0	

La majorité des ligands se trouvent dans des plages raisonnable de paramètres de la ressemblance aux médicaments.

Les ligands **L2 et L5** s'alignent à tous les paramètres de ressemblance aux médicaments (**CLogP-LogS-PM-Drug likeness-Lead likeness -ds**) tout comme aux règles de Lipinski et ses collaborateurs indiquant que ces deux composés du cladode sont plus probable d'être proposés comme des médicaments oraux parmi les sept molécules choisies comme candidats médicamenteuse auparavant .

## 4. PAIN

Les données de **tableau 13** montrent que les ligands L1 ,L3 , L7 et L9 ont donné d'alerte concernant la présence de fragment de catechol montré dans la **figure 28** ; suggérant que ces composés sont très probablement instables ou susceptibles d'interférer avec les tests biologiques (Irwin, Duan et al. 2015). Par contre, l'alerte structurelle PAINS obtenu zéro violation pour les molécules **L2 - L5 - L14 et L15** . Ainsi pour les composés **L4 -L6 -L8 -L10 et L12** sont avérés comme stables.



**Figure 28: Pan Assay interference Structures**<http://www.swissadme.ch/index.php>

## 5. Toxicité

Un codage couleur est adopté à fin de facilité l'interprétation des résultats, les propriétés à haut risque d'effets indésirables comme la mutagénicité ou une mauvaise absorption intestinale sont représenté en couleur rouge , une couleur jaune indique un résultat toléré ,alors que la couleur verte indique un comportement conforme au médicament.([Kumar, Kabilan et al. 2017](#))

Les 16 molécules ont été évaluées pour leur toxicité qui s'est avéré peu toxiques pour la majorité.

### 5.1. Effet mutagénique

Les ligands **2 - 5** et **14** ont été révélés comme non mutagéniques par les deux serveurs OSIRIS et Protox (**tableau 14 et 15**).

Alors que le ligand **L15** a été déclaré comme mutagène par Protox (**tableau 15**).

### 5.2. Effet Tumorogénique

Selon OSIRIS, uniquement pour les ligands **15** (**tableau 14**) suggérant un effet mutagène non tumorogène confirmé par les résultats de mutagénicité apporté par le serveur Protox (**tableau 15**).

### 5.3. Irritant

Un effet irritant uniquement pour le ligand **1**(**tableau 14**).

### 5.4. Hépatotoxicité

Protox a sélectionné le ligand **6** comme une molécule hépatotoxique. Néanmoins, **L2-L5-L14** et **L15** sont non toxiques (**tableau 15**).

### 5.5. Effet carcinogène

Le profil cancérigène a révélé que tous les ligands étudiés via AdmetSAR ont été non cancérigènes y compris le 2-5-14 et 15 (**tableau 10**).

### 5.6. Voie de réponse au stress : non actif dans l'ensemble (**Tableau 15**)

**5.7. Voies de signalisation des récepteurs nucléaire : non actif dans l'ensemble (Tableau 15)**

### 5.8. Le test de toxicité AMES

Tous les ligands testés ont donné un test de toxicité AMES négatif, exception faite pour L7 ce qui signifie que tous les ligands sont non mutagènes à l'exception de ligands L7 (Khule, Mahale et al. 2012) (**tableau 10**).

### 5.9. Les cytochromes

Selon les résultats de **tableau 10**, la majorité des composés sont non substrat / non inhibiteurs pour les cibles biologiques, sauf pour les composés L7, L8 et L9 (substrat/non inhibiteur), Ainsi que pour la molécule L14 (un non substrat mais inhibiteur), et substrat inhibiteur pour deux ligands L10 et L12, suggérant la possibilité de la présence d'interactions avec des cibles biologiques. . (Williams, Hyland et al. 2004)

Néanmoins, L1 - L2 - L3 - L4 - L5 et L6 ont été des non substrat/non inhibiteur indiquant l'absence de ces interactions.

### 5.10. LD 50 et classe de toxicité

Dans le cas de plusieurs valeurs LD50 mesurées pour un composé, la valeur de dose la plus faible a été retenue pour représenter le pire cas de toxicité d'un composé. (Drwal, Banerjee et al. 2014)

**Tableau 14:Risques de toxicité prévus.**

Ligands	Mutagenic	Tumorigenic	Irritant
L1			
L2			
L3			
L4			
L5			
L6			
L7			
L8			
L9			
L10			
L11			
L12			

<b>L13</b>			
<b>L14</b>			
<b>L15</b>			
<b>L16</b>			

**Tableau 15 : Rapport sur la toxicité organique, la toxicité et les voies de réponse au stress par Protox.**

<b>Ligands</b>		L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9	L10	L11	L12	L13	L14	L15	L16	
Predicted LD50 mg/kg		2000	2850	2000	2200	1772	1034	5000	5000	5000	230	1000	10000	2500	48	200	890	
Predicted Toxicity Class		4	5	4	5	4	4	5	5	5	3	4	6	5	2	3	4	
<b>Target</b>																		
<b>Classification</b>	Organ toxicity	Hepatotoxicity	0.61 I	I 0.51	I 0.59	I 0.52	I 0.51	A 0.51	I 0.82	<b>0.80</b> I	0.88 I	0.87 I	0.89 I	0.93 I	<b>0.54</b> A	0.55 I	0.82 I	0.87 I
	Toxicity	Mutagenicity	0.94 I	I 0.93	I 0.97	I 0.99	I 0.96	I 0.98	I 0.76	<b>0.88</b> I	0.88 I	0.95 I	0.99 I	1.0 I	<b>1.0</b> I	1.0 I	0.62 A	0.98 I
	Stress response pathways	Nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2/antioxidant responsive element (nrf2/ARE)	0.85 I	I 0.94	I 0.98	I 1.0	I 0.90	I 0.99	I 0.98	<b>0.99</b> I	0.99 I	0.92 I	0.96 I	0.99 I	<b>1.0</b> I	<b>0.91</b> A	0.89 I	0.61 I
		Heat shock factor response element (HSE)	0.85 I	I 0.94	I 0.98	I 1.0	I 0.90	I 0.99	I 0.98	<b>0.99</b> I	0.99 I	0.92 I	0.96 I	0.99 I	<b>1.0</b> I	<b>0.91</b> A	0.89 I	0.61 I
		Mitochondrial Membrane Potential (MMP)	0.97 I	I 0.97	I 0.99	I 0.99	I 0.92	I 0.99	I 0.98	<b>0.97</b> I	0.97 I	0.79 I	0.94 I	1.0 I	<b>0.99</b> I	1.0 I	0.87 I	0.63 I
		Phosphoprotein (Tumor Suppressor) p53	0.97 I	I 0.95	I 0.99	I 0.99	I 0.92	I 0.99	A 0.5	<b>0.90</b> I	0.90 I	0.90 I	0.96 I	0.94 I	<b>1.0</b> I	1.0 I	0.94 I	0.99 I
		ATPase family AAA domain-containing protein 5 (ATAD5)	0.99 I	I 0.96	I 1.0	I 0.99	I 0.93	I 0.99	I 1.0	<b>0.99</b> I	0.99 I	0.78 I	0.97 I	0.99 I	<b>1.0</b> I	1.0 I	0.96 I	0.99 I
	Nuclear receptor signalling pathways	Aryl hydrocarbon Receptor (AhR)	0.90 I	I 0.96	I 0.96	I 0.96	I 0.94	I 0.98	I 0.92	<b>0.83</b> I	0.83 I	0.71 I	0.94 I	0.95 I	<b>0.98</b> I	1.0 I	<b>0.87</b> A	0.99 I
		Androgen Receptor (AR)	0.97 I	I 0.87	I 0.84	I 0.99	I 0.83	I 0.99	I 0.90	<b>0.98</b> I	0.98 I	0.96 I	0.98 I	0.97 I	<b>0.99</b> I	1.0 I	0.98 I	0.83 I
		Androgen Receptor Ligand Binding Domain (AR-LBD)	1.0 I	I 0.99	I 1.0	I 1.0	I 0.99	I 1.0	I 0.98	<b>0.99</b> I	0.99 I	0.97 I	0.99 I	0.99 I	<b>0.99</b> I	1.0 I	0.099 I	0.86 I
		Aromatase	<b>0.99</b> I	I 0.99	I 0.99	I 0.99	I 0.99	I 1.0	I 1.0	<b>0.99</b> I	0.99 I	0.92 I	0.94 I	0.96 I	<b>0.99</b> I	1.0 I	0.91 I	0.96 I
		Estrogen Receptor Alpha (ER)	<b>0.89</b> I	I 0.97	I 0.99	I 0.99	I 0.96	I 0.96	I 0.91	<b>0.95</b> I	0.95 I	0.80 I	0.6 I	0.99 I	<b>0.99</b> I	1.0 I	0.95 I	0.80 I
		Estrogen Receptor Ligand Binding Domain (ER-LBD)	<b>0.9</b> I	I 0.97	I 0.95	I 0.98	I 0.96	I 0.98	I 0.99	<b>0.99</b> I	0.99 I	0.95 I	0.99 I	1.0 I	1.0 I	1.0 I	0.89 I	0.83 I

**A: Active, I : Inactive**

Le serveur Prottox a permis de classer les composés à six classes bien distinctes selon leurs valeurs LD50 le **tableau 15** résume leur classification.

Les valeurs LD50 sont données en [mg/kg] pour les substances analysées (**tableau 15**) et sont ordonnées en classes en fonction des DL 50 comme suit

- **Classe I : mortel en cas d'ingestion ( $LD50 \leq 5$ )**
- **Classe II : mortel en cas d'ingestion ( $5 < LD50 \leq 50$ )**
- **Classe III : toxique en cas d'ingestion ( $50 < LD50 \leq 300$ )**
- **Classe IV : nocif en cas d'ingestion ( $300 < LD50 \leq 2000$ )**
- **Classe V : peut être nocif en cas d'ingestion ( $2000 < LD50 \leq 5000$ )**
- **Classe VI : non toxique ( $LD50 > 5000$ )**

**Tableau 16 : Classement de toxicité des composés testés selon leurs valeurs LD50.**

Ligands Classes	L1	L2	L3	L4	L5	L6	L7	L8	L9	L10	L11	L12	L13	L14	L15	L16
	<b>Classe I : mortel en cas d'ingestion (<math>LD50 \leq 5</math>)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
<b>Classe II : mortel en cas d'ingestion (<math>5 &lt; LD50 \leq 50</math>)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-
<b>Classe III : toxique en cas d'ingestion (<math>50 &lt; LD50 \leq 300</math>)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+	-
<b>Classe IV : nocif en cas d'ingestion (<math>300 &lt; LD50 \leq 2000</math>)</b>	+	-	+	-	+	+	-	-	-	-	+	-	-	-	-	+
<b>Classe V : peut être nocif en cas d'ingestion (<math>2000 &lt; LD50 \leq 5000</math>)</b>	-	+	-	+	-	-	+	+	+	-	-	-	+	-	-	-
<b>Classe VI : non toxique (<math>LD50 &gt; 5000</math>)</b>	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	+	-	-	-	-

La plupart des composé testés fait partie soit de la classe 4 ou 5 , excepté pour la molécule 14 ( classe 2) ,10 et 15 ( classe 3) , seulement la littérature a affirmé la mutagénicité du ligand 15 (Mohan and Kirti).

Les ligands **2 et 5** n'ont présenté aucun effet toxique ce qui confirme leur confirmité, innocuité et probabilité d'être proposés comme médicaments orales.

Les ligands du cladode ont présenté peu de toxicité considérant que la toxicité de 15 n'influe pas l'innocuité de la plante vu qu'elle présente seulement des traces.

Malgré que la littérature a nié la toxicité du 14 (Collins, Lynch et al. 2014), son activité inhibitrice vis-à-vis les cytochromes suggère donner beaucoup d'interactions qui peuvent engendrer des cas de toxicité.

Alors, les ligands 14 et 15 ont également été exclus de l'étude *du fait qu'ils sont nocifs*.

## 6. Prédiction d'activité

Un codage couleur est adopté à fin de faciliter l'interprétation des résultats, les propriétés à haut risque d'effets sont représenté en couleur rouge, une couleur jaune indique un résultat toléré, alors que la couleur verte indique un comportement conforme au médicament. (Kumar, Kabilan et al. 2017)

Les résultats ont été obtenus via Molinspiration, un score de bioactivité supérieur à 0,00 reflète de fortes chances de présenter des activités biologiques considérables, tandis que les valeurs comprises entre -0,50 et 0,00 devraient être modérément actives et un score inférieur à -0,50, présume une inactivité. (Van Belle, Rioufol et al. 2014)

**Tableau 17: La prédiction du score de la bio-activité pour des cibles médicamenteuses telles que les ligands du récepteur couplé aux protéines G (GPCR), les inhibiteurs de kinase et de protéase (KI et IP), les modulateurs de canaux ioniques (ICM) et le ligand du récepteur nucléaire (NRL) par Molinspiration.**

Molinspiration bioactivity	GPCR ligand	Ion channel modulator	Kinase inhibitor	Nuclear receptor ligand	Enzyme inhibitor	Protease inhibitor
L1	-0.77	-0.26	-0.88	-0.52	-0.17	-0.94
L2	-0.56	-0.26	-0.91	-0.12	-0.15	-0.87
L3	-0.88	-0.35	-1.10	-0.58	-0.34	-1.09
L4	-0.98	-0.39	-1.21	-0.62	-0.41	-1.19
L5	-0.47	-0.30	-0.72	-0.14	-0.12	-0.81
L6	-0.98	-0.43	-1.22	-0.79	-0.41	-1.14
L7	0.06	-0.04	0.13	0.20	0.42	-0.06
L8	-0.01	-0.43	-0.09	-0.17	0.18	-0.04
L9	-0.05	-0.52	-0.14	-0.23	0.12	-0.07
L10	0.43	0.25	-0.25	0.10	0.66	0.07

L11	0.26	0.01	-0.37	-1.72	1.12	-0.64
L12	-0.11	-0.4	-0.21	-0.62	0.31	-0.40
L13	-2.02	-1.51	1.70	-2.86	-1.42	-2.11
L14	0.08	0.08	-0.35	0.14	0.26	-0.04
L15	-0.11	0.71	-0.27	-0.78	0.82	-0.35
L16	0.14	0.04	-0.51	0.73	0.51	0.07

**Les composés 2 et 5 présentent un intérêt dans l'inhibition enzymatique ,modulation des canaux ioniques et pour le ciblage des récepteurs nucléaires .En outre , le composé 5 présente , en plus , un intérêt pour le ciblage GPCR (tableau 17) .**

Ainsi pour les autres ligands, où les molécules 7- 8 et 10 ont présenté la meilleure probabilité d'avoir de bio-activité (six bio-activités) (tableau 17).

Le 12 a été doué de cinq activités considérables à savoir : ligand pour GPCR, modulateurs des canaux ioniques, inhibiteurs de kinases, inhibiteurs de protéases et des inhibiteurs enzymatiques (tableau 17).

Le composé 13 présente un intérêt dans l'inhibition de kinase uniquement ce qui pourra être exploité lors de la recherche d'inhibiteur sélectifs de kinase (tableau 17).

## **7. \_Accessibilité synthétique (SA)**

L'explorateur SwissADME a été choisi pour la prédiction de l'accessibilité synthétique.

Les scores (SA) sont exprimés sur une échelle de 10 [1 (très facile) à 10 (très difficile à synthétiser)] (Ertl and Schuffenhauer 2009).

L'analyse de **tableau 9** a indiqué que les molécules L1 (1.22), **L2(1.61)** ,L3(1.07) ,L4(1.00) **L5(1.93)** - L6(1.00) - L10 (4.20) - L12(3.84) sont très facile à synthétiser du fait qu'elles ont présenté des valeurs SA proche de 1 . Tandis que les ligands : L7(5.32) - L8(6.48) et L9(6.52) ont présenté des valeur SA proche de 10 donc sont plus difficiles à synthétiser .

Pour ce travail , l'étude a révélé le profil pharmacocinétique de deux molécules issus du cladode déjà décrites pour le traitement COVID ,**en raison de leur activité anti virale (Adem, Eyupoglu et al. 2021), à savoir le L2 et L5** qui ont présenté une bonne absorption orale avec une toxicité nulle ( hépatotoxicité ,mutagénicité , tumorigénicité

,carcinogénicité ,irritation et AMES toxicité) suggérant la possibilité d'être proposées comme candidats à un traitement oral .

d'une autre part et vu leur bon profil de perméabilité à travers la barrière hémato-encéphalique démontré dans notre étude , leurs intérêts neuro-protecteurs contre plusieurs affection touchant le SNC a été prouvé , ce qui en concordance avec les travaux de (Singh, Rai et al. 2021; Caruso, Godos et al. 2022) pour la maladie d'alzheimer , les travaux de (Freyssin, Page et al. 2018) pour la maldie de parkinson ...ect

Un autre aspect a été mis en évidence ,dans ce travail , mettant au profil pharmacocinétique d'absorption par voie cutanée ; la molécules **2 et 5 issus du cladode présentant une perméabilité adéquate pour des formulations topiques** ( anti inflammatoire (Pari, Pullmood et al. 1998; Piérard 2003) , anti fongique (Pari, Pullmood et al. 1998) et comme des filtre UV (Pari, Pullmood et al. 1998; Boo 2019) .

-Une application par préparation d'un shampoing d'activité démelante et anti pelliculaire tirant en profil d'autre macro molécules de haute poids moléculaire (protéines et pectines).

## **V- ESSAI DE FORMULATION**

### **Contrôle qualité**

#### **1. Analyse organoleptique**

Le shampoing que nous avons élaboré a une apparence fluide, lisse et homogène de couleur verte claire avec une odeur caractéristique herbacé (**figure 29**).

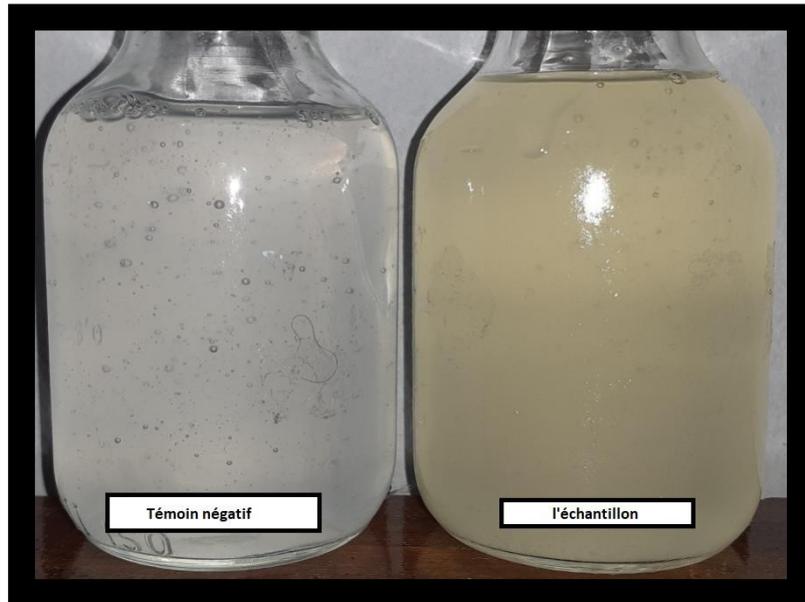


Figure 29:shampooing témoïn négatif et l'échantillon.

Tableau 18: les caractères organoleptiques de shampooing élaboré

Aspect	Couleur	Odeur
Fluide	Vert clair	Caractéristique herbacé

## 2. Analyse physico-chimique

### a. PH

La valeur de PH était de 5.84 de shampooing traitant mesurée à une température de (20°C) est voisine à celui de la peau qui se situe entre 5.5 et 7.5. ainsi le film hydrolipidique de la peau qui assure une défense naturelle contre le développement des bactérie avec lesquels la peau est quotidiennement en contact , ne risque pas d'être déséquilibré (BELAN and GA 1978).

### b. La densité :

Après la pesé du pycnomètre vide et plein, la densité a été calculée :

$$m_o = 93.87 \text{ g}$$

$$m_e = 42.50 \text{ g}$$

$$V = 50 \text{ ml}$$

$$\rho = (m_o - m_e)/V = (93.87 - 42.50)/50 = 1.0274$$

La densité de notre produit est conforme aux Normes Françaises et Européennes NFT20-053.

**c. Pouvoir moussant et stabilité :**

Bien que la formation de mousse n'ait aucune corrélation avec la capacité de nettoyage de shampoings ; la formation de mousse est d'une importance primordiale pour le consommateur et constitue donc un critère important dans l'évaluation des shampoings.

Le **tableau 19** montre les résultats des deux shampoings testés.

**Tableau 19: Comparaison de pouvoir moussant et de la stabilité de la mousse du shampoing testé et commercialisé.**

	Shampoing élaboré	Shampoing commercialisé
Volume de liquide	50 ml	50 ml
Volume de mousse (après 1 min)	150 ml	97 ml
Volume de mousse (après 20 min)	118 ml	82 ml

Les deux shampoings testés ; élaboré et commercialisé , avaient un volume de la mousse de 118 ml et 82 ml respectivement pendant 20 min montrant que la mousse du premier a une bonne stabilité (doit être de 100 ml ou plus (AlQuadeib, Eltahir et al. 2018) alors que celle de dernier (82 ml < 100 ml) est justifié comme étant un contre façon probable (la figure 30) .



**Figure 30: les volumes de la mousse du shampooing élaboré et commercialisé après 1 min.**



**Figure 31 : les volumes de la mousse du shampooing élaboré et commercialisé après 20 min.**

**d. Analyse du pouvoir démelant du shampooing formulé**

Le mode d'emploi préconisé consiste en un lavage des cheveux avec le produit élaboré, après une application de 10 min, deux fois par semaine au cours des trois premières semaines, et d'espacer les lavages par la suite.

L'appréciation du produit a été faite sur plusieurs plans tels que l'effet démelant qui est notre objectif principal, ainsi que d'autres propriétés à savoir le pouvoir lavant et le moussage.

Les résultats obtenus illustrés sur les photos (**figure 32**) montrent un aspect démelé et brillant du shampooing préparé par rapport au témoin négatif.



**Figure 32: les résultats d'analyse après la première et la deuxième utilisation.**

## Conclusion

---

Ce mémoire avait pour ambition de valoriser une plante utilisée depuis des siècles à des fins cosmétologiques et thérapeutiques à savoir l'*Opuntia ficus indica* de la région de Djballa.

Nous nous sommes intéressées principalement aux cladodes, par la détermination de sa teneur en cendre, en suc en fonction du temps et ainsi que le pourcentage en eau du suc un paramètre influençant la teneur en actif utilisé au cours de la formulation, des dosages de protéines et de pectine ont été réalisés dans un même sens, ainsi qu'un filtrage ADMET de 16 différentes molécules issues du cladode à fin de déterminer les propriétés pharmacocinétiques et toxicologiques in silico.

Le rendement d'extraction de jus suivi durant les 9 mois précédents avait conclu sa variabilité en fonction du changement des saisons, cette rentabilité était maximale en hivers.

Le dosage quantitatif des protéines du cladode par la spectrophotométrie dans la région de visible à 750 nm en utilisant une courbe d'étalonnage par différentes concentrations de sérum albumine bovine en tant que standard a donné une valeur de 0.38gSAB/100g tandis que le dosage des pectines par la méthode de Nilesh nous a fourni une valeur de 7.27% .

Les résultats de filtrage ADME/TOX a révélé deux meilleures molécules issus du cladode parmi les 16 composés testés à savoir L2 (l'acide coumarique) et L5 (l'acide férulique) pouvant être des candidats médicamenteux probables.

Les deux ligands ont présenté, à la fois, une meilleure absorption cutanée et gastro-intestinale avec une bonne perméabilité hémato-encéphalique (BBB) et une toxicité nulle.

Le profil de bio-activité a montré que ces deux composés, 2 et 5, présentent un intérêt dans l'inhibition enzymatique, modulation des canaux ioniques et pour le ciblage des récepteurs nucléaires.

L'accessibilité synthétique a montré que les deux molécules sont faciles à synthétisées (SA : 1.61 et 1.93 pour L2 et L5 respectivement).

Les autres composés ont présenté globalement un score d'absorption, perméabilité cutané et de bio-activité acceptable avec une faible toxicité.

L'étude de formulation a permis la mise en point d'une formule d'un shampoing à base de l'extrait du cladode.

Son activité demelante a été prouvé grace à des tests sur les meme meches (iss d'une meme personne) L'analyse physico-chimique de shampooing élaboré a montré que la formule proposée est conforme en comparaison avec celui de référence.

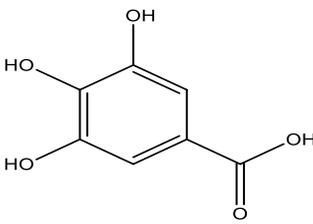
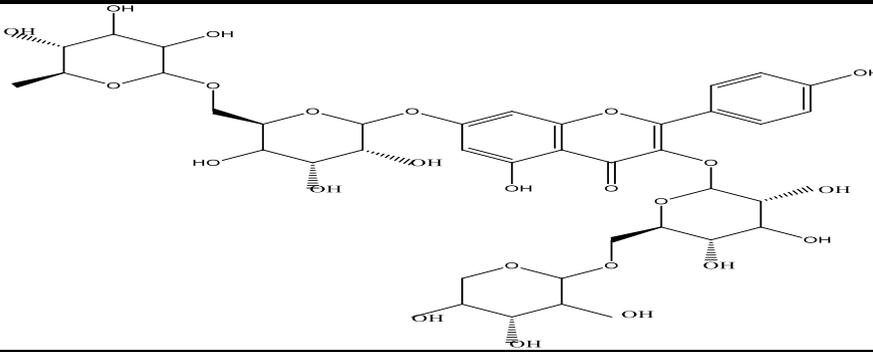
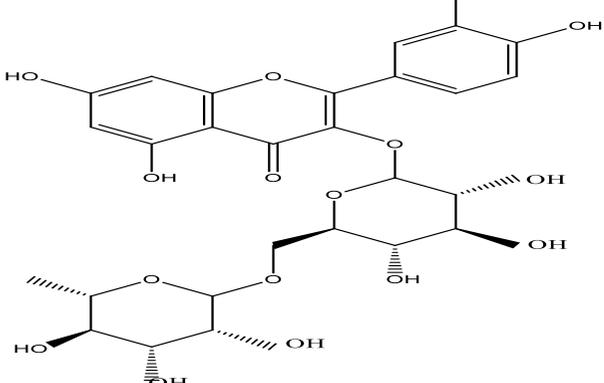
En perspective, il serait intéressant de :

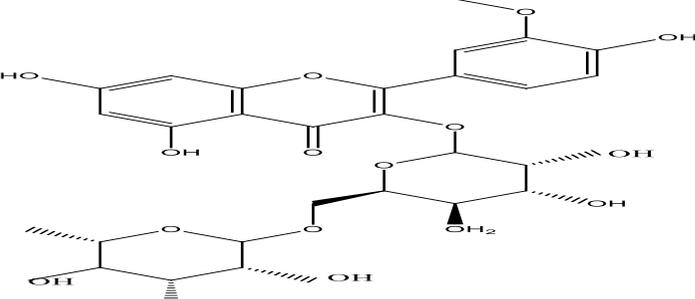
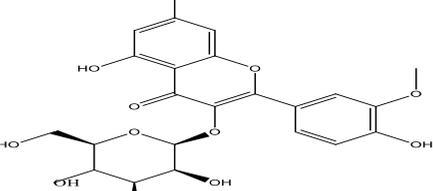
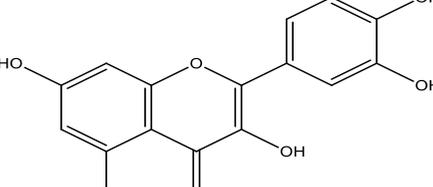
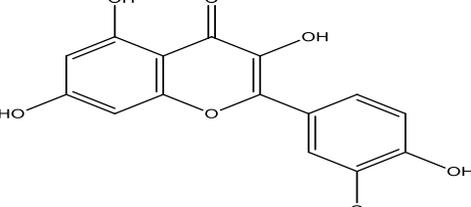
- Optimiser de notre formule de shampooing sur les plans aspect et odeur.
- Compléter le contrôle qualité de shampooing par des tests microbiologiques et toxicologiques cutané et oculaire pour s'assurer de son innocuité totale (sur un modèle d'animalelrie)
- Confirmer les resultats de l'étude in silico par une étude in vivo pour parfaire le profil pharmacocinétique et toxicologique des molécules étudiées.

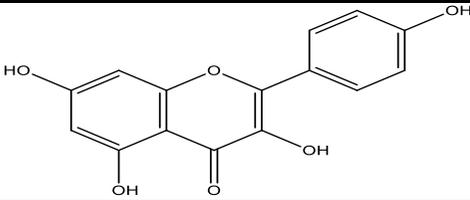
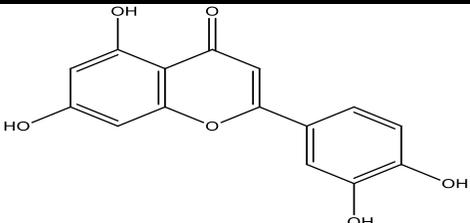
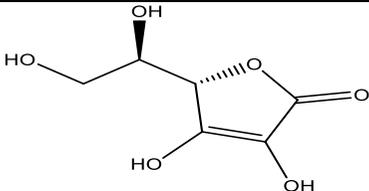
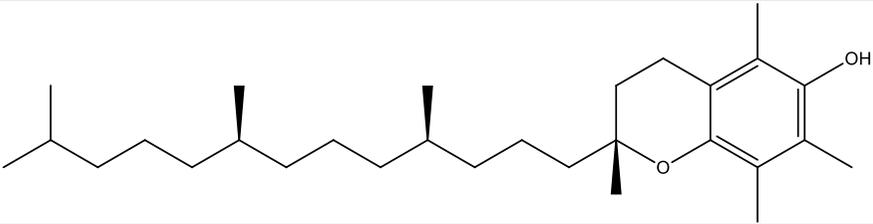
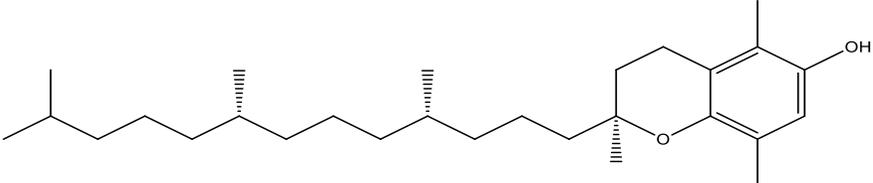
# Annexes

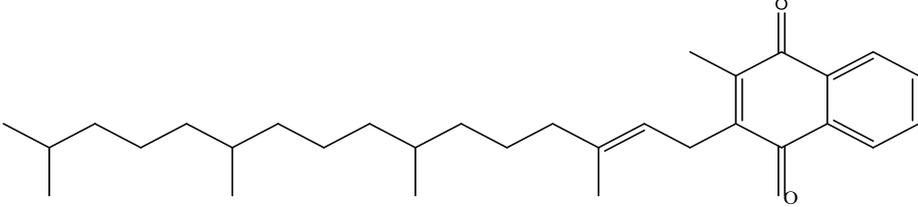
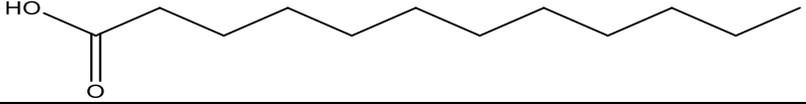
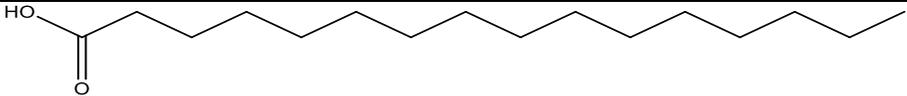
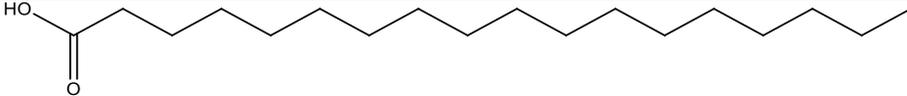
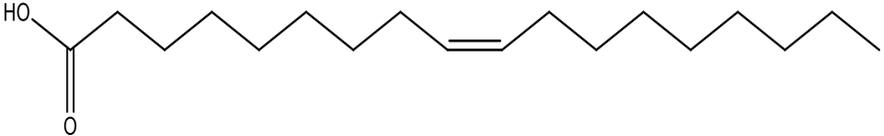
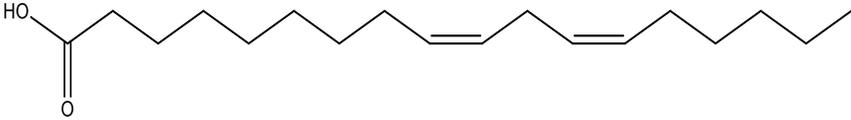
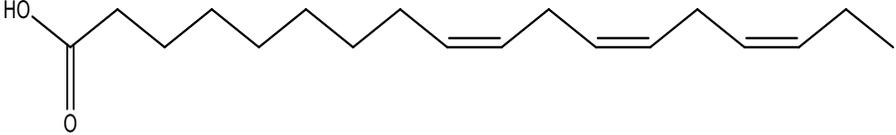
---

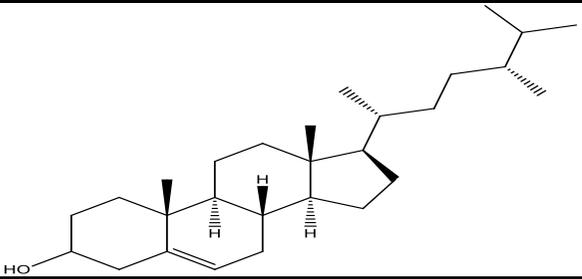
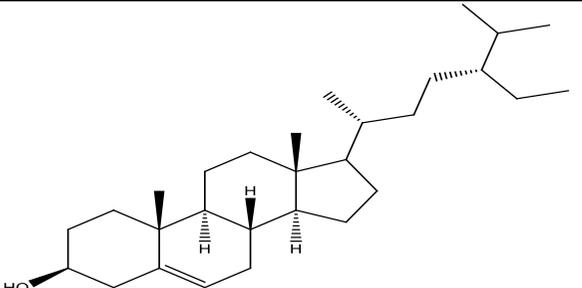
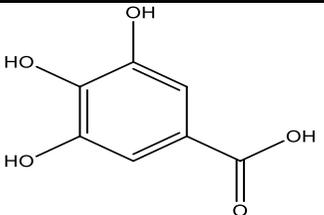
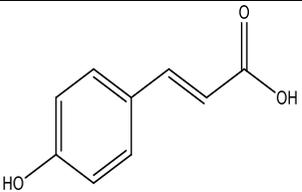
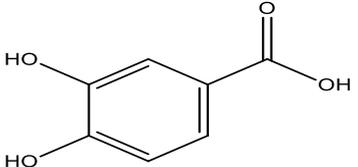
**Annexe : activité biologique du cladode**

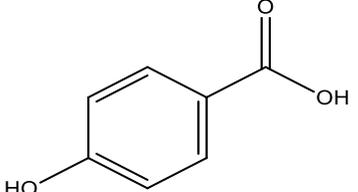
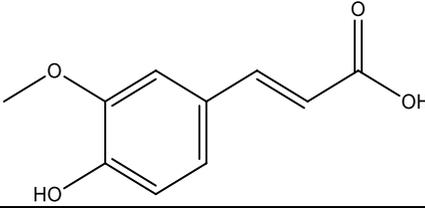
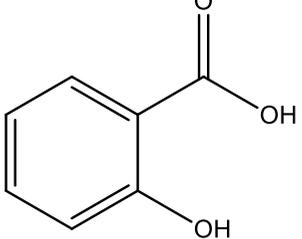
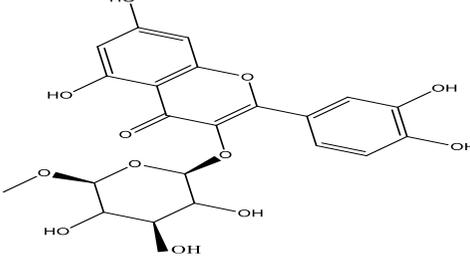
Ligands	cid	Log P	H B D	H B A	F R B	PSA Å <sup>2</sup>	PM g/mol	Référence	Formule brute	Activités	Structure chimique
<b>Fleur : L8 Acide gallique</b>	24721416		5	6	1	99 Å <sup>2</sup>	188.13	(Association 2020)	<a href="#">C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub></a>	Inhibiteur de la production de NO une activité antiproliférative contre les cellules humaines NCI-H1650	
<b>4 Kaempferol 3-O-Rutinoside Fleur</b>	102180242	-4.4	14	24	11	383 Å <sup>2</sup>	902.8	(Association 2020)	<a href="#">C<sub>39</sub>H<sub>50</sub>O<sub>24</sub></a>	Activité antioxydante évaluée en tant qu'activité de piégeage des radicaux libres DPPH Effet hépatoprotecteur	
<b>Quercetin 3-O-Rutinoside « rutine » Fleur</b>	5280805	-1.3	10	16	6	266 Å <sup>2</sup>	610.5	(Association 2020)26 (Rani, Vijayakumar et al. 2014)27)	<a href="#">C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>16</sub></a>	Activité immunomodulatrice dans les HMNC Inhibition de la PBP2a / activité anti-MRSA	

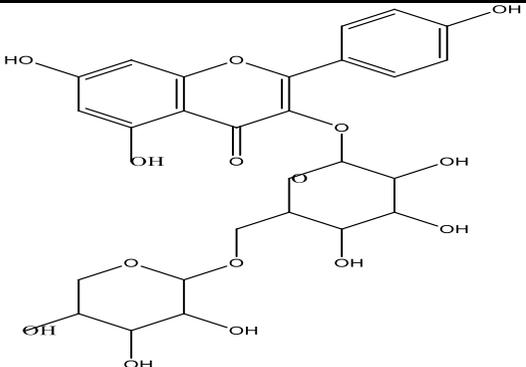
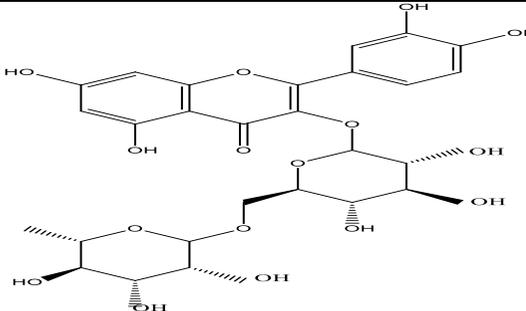
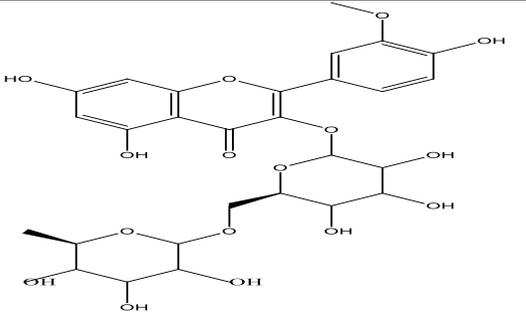
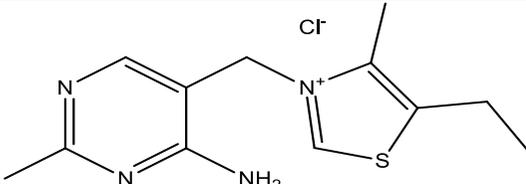
<b>6</b> <b>Isorhamnétin 3-O-Robinoside</b> <b>Fleur</b>	5491808	-1	9	16	7	255 Å <sup>2</sup>	624,5	(Association 2020) (Boubaker, Sghaier et al. 2012)	<a href="#">C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>16</sub></a>	Activité antioxydante et antigénotoxique Favorise l'apoptose des lymphoblastoïdes et érythroleucémique	
<b>Isorhamnétine-3-O-galactoside</b> <b>Fleur</b>	86328677	0.7	7	12	5	196 Å <sup>2</sup>	478,4	(Association 2020) (Kwon, Choi et al. 2011)	<a href="#">C<sub>22</sub>H<sub>22</sub>O<sub>12</sub></a>	Inhibiteur de la 5-lipoxygénase et de l'inflammation cutanée / inhibiteur de la G6P	
<b>Pulpe :</b> <b>Quercétine</b>	5280343	1.5	5	7	1	127 Å <sup>2</sup>	302.23	(Kwon, Choi et al. 2011) (Vinayak and Maurya 2019)	<a href="#">C<sub>15</sub>H<sub>10</sub>O<sub>7</sub></a>	Activité antioxydante , anti-inflammatoire , antiprolifératif ,antigénogénique	
<b>Isorhamnétine</b> <b>Pulpe</b>	5281654	1.9	4	7	2	116 Å <sup>2</sup> m <sup>8</sup>	316.26	(Association 2020)	<a href="#">C<sub>16</sub>H<sub>12</sub>O<sub>7</sub></a>	Activité antituberculeuse , anti-inflammatoire , anticancéreuse	

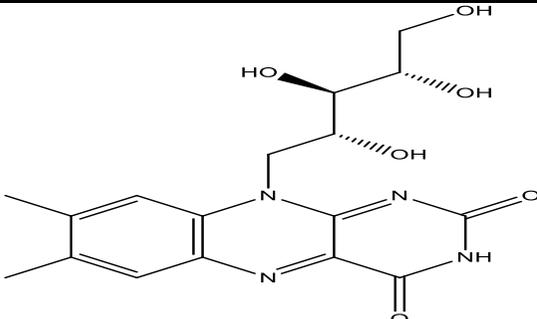
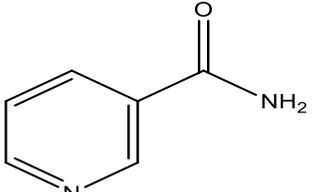
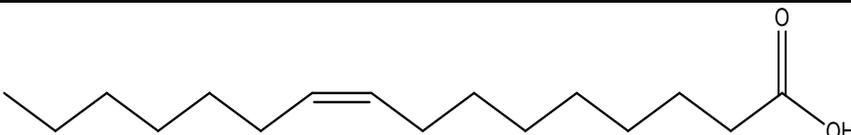
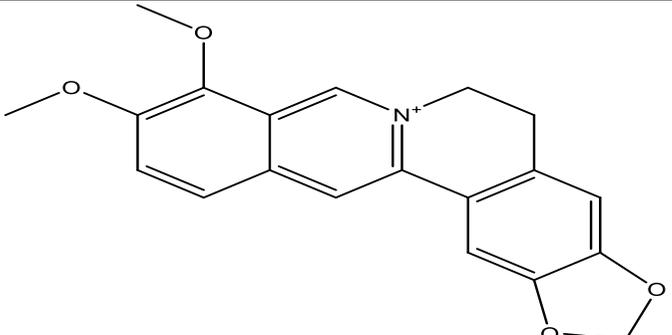
<b>Kaempférol Pulpe</b>	5280863	1.9	4	6	1	107 Å <sup>2</sup>	286,24	(Association 2020)	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	Activité antioxydante , antihémolytique et antibactériennes	
<b>Lutéoline Pulpe</b>	5280445	1.4	4	6	1	107 Å <sup>2</sup>	286,24	(Association 2020) (Lin, Shi et al. 2008)	C <sub>15</sub> H <sub>10</sub> O <sub>6</sub>	Activité anti-inflammatoire , anticancéreuse , antiallergique , antiprolifératifs	
<b>Vitamine C Pulpe</b>	54670067	-1.6	4	6	2	107 Å <sup>2</sup>	176,12	(Lin, Shi et al. 2008) (Liugan and Carr 2019)	C <sub>6</sub> H <sub>8</sub> O <sub>6</sub> ou HC <sub>6</sub> H <sub>7</sub> O <sub>6</sub>	Activité antioxydante , soutenir le système immunitaire et nerveux	
<b>Alpha-tocophérol Pulpe</b>	14985	10.7	1	2	12	29.5 Å <sup>2</sup>	430,7	(Association 2020) (Rimbach, Moehring et al. 2010)	C <sub>29</sub> H <sub>50</sub> O <sub>2</sub>	Activité antioxydante , régulateur des gènes , effet sur les cellules v79 apoptotiques	
<b>Béta-tocophérol Pulpe</b>	6857447	10.3	1	3	12	29.5 Å <sup>2</sup>	416,7	(Association 2020) (Association 2020)	C <sub>28</sub> H <sub>48</sub> O <sub>2</sub>	Activité antiprolifératifs dans les cellules HMC-1	

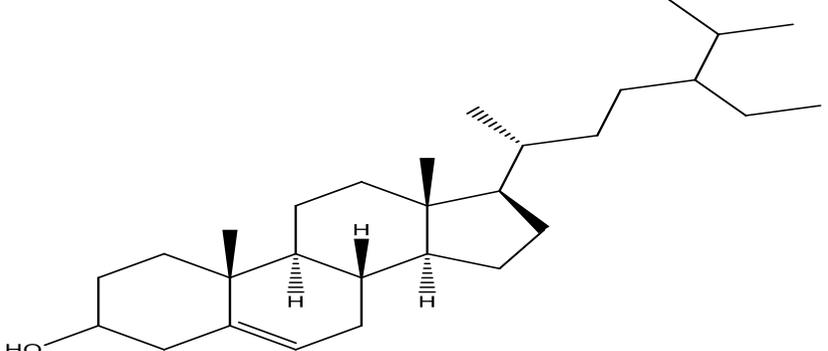
<b>Vitamine k Pulpe</b>	5280483	10.9	0	2	14	34.1 Å <sup>2</sup>	450.7	(Association 2020)	<a href="#">C<sub>31</sub>H<sub>46</sub>O<sub>2</sub></a>	Activité anticoagulante , coenzyme de la carboxylase de plusieurs protéines telle que l'ostéocalcine et la protéine matricielle Gla	
<b>Acide laurique Pulpe</b>	3893	4.2	1	2	10	37.3 Å <sup>2</sup>	200.32	(Association 2020) (Matsue, Mori et al. 2019)	<a href="#">C<sub>12</sub>H<sub>24</sub>O<sub>2</sub></a>	Activité antivirale , antibactériens	
<b>Acide palmitique Pulpe</b>	985	6.1	1	2	14	37.3 Å <sup>2</sup>	256.42	(Matsue, Mori et al. 2019) (Association 2020)	<a href="#">C<sub>16</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub></a>	Agoniste de TLR , active divers PKC et la génération de ROS	
<b>Acide stéarique Pulpe</b>	5281	7.4	1	2	16	37.3 Å <sup>2</sup>	284.5	(Association 2020) (Hoak 1994)	<a href="#">C<sub>18</sub>H<sub>36</sub>O<sub>2</sub></a>	Activité antiproliférative , antibactérienne , antidépressive et hypocoagulant	
<b>Acide oléique Pulpe</b>	445639	6.5	1	2	15	37.3 Å <sup>2</sup>	282,5	(Association 2020) (Anwar, Abdalla et al. 2019)	<a href="#">C<sub>18</sub>H<sub>34</sub>O<sub>2</sub></a>	Activité anti-amibienne , antiacanthamoebique et inhibe la cytotoxicité	
<b>Acide linoléique Pulpe</b>	5280450	6.8	1	2	14	37.3 Å <sup>2</sup>	280,4	(Panda, Das et al. 2020) (Association 2020)	<a href="#">C<sub>18</sub>H<sub>32</sub>O<sub>2</sub></a>	Modulateur de la 5-lox , activité nématide et Anthelminthique	
<b>Acide linoléique Pulpe</b>	5280934	5.9	1	2	13	37.3 Å	278,4	(Association 2020)	<a href="#">C<sub>18</sub>H<sub>30</sub>O<sub>2</sub></a>	Agoniste du GPR40 et la capacité d'induire la sécrétion d'insuline anti-allergiques, anti-athéroscléreuse et anti-arythmiques	

<b>Campésterol Pulpe</b>	173183	8.8	1	1	5	20.2 Å <sup>2</sup>	400.7	(Association 2020) (Krishnamoorthy, Athinarayanan et al. 2018)	<a href="#">C<sub>28</sub>H<sub>48</sub>O</a>	Activité antioxydante , antimicrobienne et une activité inhibitrice d'enzymes à large spectre dans la NE .	
<b>Béta-sitostérol Pulpe</b>	222284	9.3	1	1	6	20.2 Å <sup>2</sup>	414.7	(Association 2020)	<a href="#">C<sub>29</sub>H<sub>50</sub>O</a>	Activité antiprolifératifs contre les cellules HT29 , activité hépatoprotectrice et inhibition de la nécrose des cellules hépatiques	
<b>Cladodes Acide gallique L1</b>	247214 16		5	6	1	99 Å <sup>2</sup>	188.13	(Association 2020)	<a href="#">C<sub>7</sub>H<sub>8</sub>O<sub>6</sub></a>	Inhibiteur de la production de NO une activité antiproliférative contre les cellules humaines NCI-H1650	
<b>Acide coumarique L2 cladode</b>	154910 6	1.5	2	3	2	57.5 Å <sup>2</sup>	164.16	(Association 2020)	<a href="#">C<sub>9</sub>H<sub>8</sub>O<sub>3</sub></a>	Activité antineuro-inflammatoire et inhibition de la production de NO induite par LPS	
<b>Acide 3,4-dihydroxy benzoïque L3 cladode</b>	72	1.1	3	4	1	77.8 Å <sup>2</sup>	154.12	(Association 2020)	<a href="#">C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>4</sub></a>	Activité antiagrégant plaquettaire nématocide et catabolite de glicosides de quercétine	

<b>acide 4-hydroxybenzoïque L4 cladode</b>	135	1.6	2	3	1	57.5 Å <sup>2</sup>	138.12	(Association 2020)	<u>C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub></u>	Activité antimicrobienne conservateur anti-inflammatoires, hypolipémiants et cytoprotectrice	
<b>Acide férulique L5 cladode</b>	445858	1.5	2	4	3	66.8 Å <sup>2</sup>	194.18	(Association 2020)	<u>C<sub>10</sub>H<sub>10</sub>O<sub>4</sub></u>	activité anti-inflammatoire, antioxydante, antimicrobienne, anticancéreuse et antidiabétique	
<b>Acide salicylique L6 cladode</b>	338	2.3	2	3	1	57.5 Å <sup>2</sup>	138.12	(Association 2020)	<u>C<sub>7</sub>H<sub>6</sub>O<sub>3</sub></u>	Activité kératolytique et comédolytique ,traite l'acné vulgaire , les lésion non inflammatoire et inflammatoire d'acné , utilisé dans le peeling chimique	
<b>Isoquercitrine L7 cladode</b>	5280804	0.4	8	12	4	207 Å <sup>2</sup>	464,4	(Association 2020)	<u>C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>12</sub></u>	antioxydante , anti-cancérogène ,cardio- et neuro-protectrice et antivirale	

<b>Nicotiflorine L8 cladode</b>	5318767	-0.9	9	15	6	245 Å <sup>2</sup>	594,5	(Association 2020)	<a href="#">C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>15</sub></a>	Activité neuroprotecteur , réduit les dommages ischémiques et les déficits neurologiques .	
<b>Rutine L9 cladode</b>	5280805	-1.3	10	16	6	266 Å <sup>2</sup>	610,5	(Association 2020)	<a href="#">C<sub>27</sub>H<sub>30</sub>O<sub>16</sub></a>	Activité immunomodulatrice dans les HMNC Inhibition de la PBP2a / activité anti-MRSA	
<b>Narcissine L10 cladode</b>	5481663	-1	9	16	7	255 Å <sup>2</sup>	624,5	(Association 2020)	<a href="#">C<sub>28</sub>H<sub>32</sub>O<sub>16</sub></a>	protection cardiovasculaire, cérébrovasculaire, anti-tumorale, anti-inflammatoire, anti-oxydante et prévention de l'obésité	
<b>Vitamine B1 « thiamine » L11 cladode</b>	135418510		3	6	4	105 Å <sup>2</sup>	337,3	(Association 2020)	<a href="#">C<sub>12</sub>H<sub>18</sub>Cl<sub>2</sub>N<sub>4</sub>O<sub>5</sub></a>	Coenzyme dans le système nerveux centrale , régulateur du métabolisme énergétique	

<b>Vitamine B2</b> « riboflavine »  <b>L12</b> <b>cladode</b>	493570	-1.5	5	7	5	155 Å <sup>2</sup>	376,4	(Association 2020)	$C_{17}H_{20}N_4O$ <sub>6</sub>	Activité anti-inflammatoire, antioxydante et inhibe les inflammasomes AIM2, NLRC4 et non canoniques.	
<b>Vitamine B3</b> « nicotinamide »  <b>L13</b> <b>cladode</b>	936	-0.4	1	2	1	56 Å <sup>2</sup>	122.12	(Association 2020)	$C_6H_6N_2O$	Précurseur de l'enzyme NAD, réduit le vieillissement cutané et l'immunosuppression induit par les UV	
<b>Acide palmitoléique</b>  <b>L14</b> <b>cladode</b>	445638	6.4	1	2	13	37.3 Å <sup>2</sup>	254.41	(Association 2020)	$C_{16}H_{30}O_2$	Activité anti-inflammatoire, cicatrisante et inhibe TNF-α, IL-1β et IL-6	
<b>Berberine</b>  <b>L15</b> <b>cladode</b>	2353	3.6	0	4	2	40.8 Å <sup>2</sup>	336.4	(Association 2020)	$C_{20}H_{18}NO_4^+$	Activité anti-inflammatoire, antileishmanienne.	

<b>B-Sitosterol L16 cladode</b>	222284	9.3	1	1	6	20.2 Å <sup>2</sup>	414.7	(Association 2020)	$C_{29}H_{50}O$	Activité antiprolifératifs contre les cellules HT29 , activité hépato protectrice et inhibition de la nécrose des cellules hépatiques	
---------------------------------	--------	-----	---	---	---	---------------------	-------	--------------------	-----------------	---	---

# REFERENCES

---

- Adem, Ş., V. Eyupoglu, et al. (2021). "Caffeic acid derivatives (CAFDs) as inhibitors of SARS-CoV-2: CAFDs-based functional foods as a potential alternative approach to combat COVID-19." Phytomedicine **85**: 153310.
- Afifi, M., I. Eid, et al. (2016). "Identification of Radiation Effects on Carcinogenic Food Estimated by Ames Test." Arab Journal of Nuclear Science and Applications **49**(4): 23-30.
- Ahlström, M. M., M. Ridderström, et al. (2007). "CYP2C9 structure– metabolism relationships: Optimizing the metabolic stability of COX-2 inhibitors." Journal of medicinal chemistry **50**(18): 4444-4452.
- Ahmad, A., J. Davies, et al. (1996). "Antiviral properties of extract of *Opuntia streptacantha*." Antiviral research **30**(2-3): 75-85.
- Ahn, H. and G.-S. Lee (2020). "Riboflavin, vitamin B2, attenuates NLRP3, NLRC4, AIM2, and non-canonical inflammasomes by the inhibition of caspase-1 activity." Scientific reports **10**(1): 1-10.
- Akinboro, A. and A. Bakare (2007). "Cytotoxic and genotoxic effects of aqueous extracts of five medicinal plants on *Allium cepa* Linn." Journal of ethnopharmacology **112**(3): 470-475.
- Al-Bari, M. A. A. (2015). "Chloroquine analogues in drug discovery: new directions of uses, mechanisms of actions and toxic manifestations from malaria to multifarious diseases." Journal of Antimicrobial Chemotherapy **70**(6): 1608-1621.
- Ali, H. S. M., A. S. Al-Khalifa, et al. (2014). "Taurine is absent from amino components in fruits of *Opuntia ficus-indica*." SpringerPlus **3**(1): 1-5.
- Alimi, H., N. Hfaiedh, et al. (2010). "Antioxidant and antiulcerogenic activities of *Opuntia ficus indica* f. inermis root extract in rats." Phytomedicine **17**(14): 1120-1126.
- Alonso, H., A. A. Bliznyuk, et al. (2006). "Combining docking and molecular dynamic simulations in drug design." Medicinal research reviews **26**(5): 531-568.
- AlQuadeib, B. T., E. K. Eltahir, et al. (2018). "Pharmaceutical evaluation of different shampoo brands in local Saudi market." Saudi pharmaceutical journal **26**(1): 98-106.
- Anderson, E. F. (2001). The cactus family, Timber Press (OR).
- Andreu-Coll, L., M. Cano-Lamadrid, et al. (2019). "Fatty acid profile of fruits (pulp and peel) and cladodes (young and old) of prickly pear [*Opuntia ficus-indica* (L.) Mill.] from six Spanish cultivars." Journal of Food Composition and Analysis **84**: 103294.
- Anwar, A., S. A. O. Abdalla, et al. (2019). "Oleic acid–conjugated silver nanoparticles as efficient antiamebic agent against *Acanthamoeba castellanii*." Parasitology research **118**(7): 2295-2304.
- AOAC, H. W. (2000). "International A: Official Methods of Analysis of the AOAC International." The Association: Arlington County, VA, USA.
- Arba, M. (2009). Le cactus *Opuntia*, une espèce fruitière et fourragère pour une agriculture durable au Maroc. Actes du Symposium International AGDUMED-durabilité des systèmes de culture en zone méditerranéenne et gestion des ressources en eau et en sol, Cana Print Rabat.
- Arba, M. (2004). Â´ DELLAHIAÂ´ A CACTUS PEAR CULTIVAR FROM THE MEDITERRANEAN COAST OF NORTHERN MOROCCO. V International Congress on Cactus Pear and Cochineal 728.
- Arba, M., E. Aich, et al. (2000). "Valorisation du figuier de barbarie en élevage." Bull Mens Inf Liaison PNTTA **68**: 1-4.

Artursson, P. and J. Karlsson (1991). "Correlation between oral drug absorption in humans and apparent drug permeability coefficients in human intestinal epithelial (Caco-2) cells." Biochemical and biophysical research communications 175(3): 880-885.

Ash, M. and I. Ash (2004). "Handbook of Green Chemicals, Synapse Information Resources Inc." United States of America: 627.

Association, A. A. P. (2020). National center for biotechnology information. pubchem compound summary for CID 12699, N-Nitroso-N-methylurea. retrieved 24.

Babine, R. E. and S. L. Bender (1997). "Molecular recognition of protein– ligand complexes: Applications to drug design." Chemical reviews 97(5): 1359-1472.

Baell, J. B. and G. A. Holloway (2010). "New substructure filters for removal of pan assay interference compounds (PAINS) from screening libraries and for their exclusion in bioassays." Journal of medicinal chemistry 53(7): 2719-2740.

Baki, G. and K. S. Alexander (2015). Introduction to cosmetic formulation and technology, John Wiley & Sons.

Banerjee, P., A. O. Eckert, et al. (2018). "ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals." Nucleic acids research 46(W1): W257-W263.

BARBARIE, D. (2006). "ACTIVITES ANTI-RADICALAIRES D'EXTRAITS DE JUS DE FRUITS DU FIGUIER." Lebanese Science Journal 7(1): 3.

Bayar, N., M. Kriaa, et al. (2016). "Extraction and characterization of three polysaccharides extracted from *Opuntia ficus indica* cladodes." International journal of biological macromolecules 92: 441-450.

Becker, M. M., S. A. Harrop, et al. (1995). "Cloning and Characterization of the Schistosoma japonicum Aspartic Proteinase Involved in Hemoglobin Degradation (\*)." Journal of Biological Chemistry 270(41): 24496-24501.

Beckett, R. P., A. H. Davidson, et al. (1996). "Recent advances in matrix metalloproteinase inhibitor research." Drug Discovery Today 1(1): 16-26.

BELAN, G. and B. GA (1978). "PRODUCTION DE SAVON ET DE DETERGENTS SYNTHETIQUES A L'ETRANGER."

Belkacem, S. and H. Hammiche (2015). Une ressource territoriale à valoriser: cas du figuier de barbarie, Université Mouloud Mammeri

BENABDALLAH, H. and N. DAOUD (2017). Effet du stress salin sur le comportement de quelques écotypes du figuier de barbarie (*Opuntia ficus indica* Mill.) dans la région de Hodna, Université Mohamed BOUDIAF de M'Sila.

Berraouan, A., Z. Abderrahim, et al. (2015). "Evaluation of protective effect of cactus pear seed oil (*Opuntia ficus-indica* L. MILL.) against alloxan-induced diabetes in mice." Asian Pacific Journal of Tropical Medicine 8(7): 532-537.

Bhal, S. K., K. Kassam, et al. (2007). "The rule of five revisited: applying log D in place of log P in drug-likeness filters." Molecular pharmaceutics 4(4): 556-560.

BHIRA, O. (2012). Potentialités thérapeutiques d'*Opuntia ficus indica* au Maroc et en Tunisie.

Blanco-Melo, D., B. Nilsson-Payant, et al. (2020). "tenOever BR. Imbalanced host response to SARS-CoV-2 drives development of COVID-19." Cell 181(5): 1036-1045.

Blois, M. S. (1958). "Antioxidant determinations by the use of a stable free radical." Nature 181(4617): 1199-1200.

Boke, N. H. (1944). "Histogenesis of the leaf and areole in *Opuntia cylindrica*." American journal of botany 31(6): 299-316.

- Boo, Y. C. (2019). "p-Coumaric acid as an active ingredient in cosmetics: A review focusing on its antimelanogenic effects." Antioxidants **8**(8): 275.
- Boubaker, J., B. Wissem, et al. (2012). "Flavonoids products from *Nitraria retusa* leaves promote lymphoblastoid cells apoptosis." Nutrition and Cancer **64**(7): 1095-1102.
- Boubaker, J., M. B. Sghaier, et al. (2012). "Isorhamnetin 3-O-robinobioside from *Nitraria retusa* leaves enhance antioxidant and antigenotoxic activity in human chronic myelogenous leukemia cell line K562." BMC Complementary and Alternative Medicine **12**(1): 1-9.
- Boucetta, A. and K. E. Melkemi (2013). Hand shape recognition using Hu and Legendre moments. Proceedings of the 6th International Conference on Security of Information and Networks.
- Boudechiche, L. (2012). Valorisation du figuier de barbarie en alimentation animale. Renc. Rech. Ruminants, 19.
- Boudilmi, I. and Y. Mehoulas (2020). Huile essentielle de figue de barbarie (*Opuntia ficus-indica*), UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA.
- BOUHANNA, P. and E. Bouhanna (2016). Alopecias, CRC Press Boca Raton, FL.
- Bouillon, C. (1996). "Shampoos." Clinics in dermatology **14**(1): 113-121.
- Bouillon, C. (2022). "Hygiène et cosmétique des cheveux; techniques esthétiques." Annales de Dermatologie et de Vénérologie-FMC **2**(1): 7-19.
- Boutakiout, A. (2015). Etude physico-chimique, biochimique et stabilité d'un nouveau produit: jus de cladode du figuier de Barbarie marocain (*Opuntia ficus-indica* et *Opuntia megacantha*), Université d'Angers.
- Brake, K., A. Gumireddy, et al. (2017). "In vivo Studies for Drug Development via Oral Delivery: Challenges, Animal Models and Techniques. Pharm Anal Acta 8: 560. doi: 10.4172/2153-2435.1000560 Volume 8• Issue 8• 1000560 Pharm Anal Acta, an open access journal ISSN: 2153-2435." vitro research.
- Brenk, R., A. Schipani, et al. (2008). "Lessons learnt from assembling screening libraries for drug discovery for neglected diseases." ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery **3**(3): 435-444.
- Brindley, P. J., B. H. Kalinna, et al. (1997). "Proteolytic degradation of host hemoglobin by schistosomes." Molecular and biochemical parasitology **89**(1): 1-9.
- Brulfert, J., D. Guerrier, et al. (1984). "Rôle de la photopériode dans l'adaptation à la sécheresse: cas d'une plante à métabolisme crassulacéen, l'*Opuntia ficus-indica* Mill." Bulletin de la Société Botanique de France. Actualités Botaniques **131**(1): 69-77.
- Bruns, R. F. and I. A. Watson (2012). "Rules for identifying potentially reactive or promiscuous compounds." Journal of medicinal chemistry **55**(22): 9763-9772.
- Bunik, V., V. Aleshin, et al. (2020). "Regulation of thiamine (Vitamin B1)-dependent metabolism in mammals by p53." Biochemistry (Moscow) **85**(7): 801-807.
- Caruso, G., J. Godos, et al. (2022). "Phenolic acids and prevention of cognitive decline: Polyphenols with a neuroprotective role in cognitive disorders and Alzheimer's disease." Nutrients **14**(4): 819.
- Castillo, S. L., N. Heredia, et al. (2011). "Extracts of edible and medicinal plants in inhibition of growth, adherence, and cytotoxin production of *Campylobacter jejuni* and *Campylobacter coli*." Journal of Food Science **76**(6): M421-M426.
- Chen, J., D. Lin, et al. (2015). "Antidepressant-like effects of ferulic acid: involvement of serotonergic and norepinegic systems." Metabolic brain disease **30**(1): 129-136.
- Cheng, F., W. Li, et al. (2012). admetSAR: a comprehensive source and free tool for assessment of chemical ADMET properties, ACS Publications.

Chiteva, R. and N. Wairagu (2013). "Chemical and nutritional content of *Opuntia ficus-indica* (L.)." African Journal of Biotechnology **12**(21).

Chougui, N., A. Tamendjari, et al. (2013). "Oil composition and characterisation of phenolic compounds of *Opuntia ficus-indica* seeds." Food chemistry **139**(1-4): 796-803.

Cicero, A., G. Derosa, et al. (2004). "What do herbalists suggest to diabetic patients in order to improve glycemic control? Evaluation of scientific evidence and potential risks." Acta diabetologica **41**(3): 91-98.

Clark, D. E. (2003). "In silico prediction of blood–brain barrier permeation." Drug discovery today **8**(20): 927-933

Clark, D. E. and S. D. Pickett (2000). "Computational methods for the prediction of 'drug-likeness'." Drug discovery today **5**(2): 49-58..

Clark, W., G. Brown, et al. (1980). "Flower flavonoids of *Opuntia* subgenus *Cylindropuntia*." Phytochemistry **19**(9): 2042-2043.

Collins, M., B. Lynch, et al. (2014). "Genetic and acute toxicological evaluation of an algal oil containing eicosapentaenoic acid (EPA) and palmitoleic acid." Food and chemical toxicology **72**: 162-168.

Copeland, R. A. (2013). Evaluation of enzyme inhibitors in drug discovery: a guide for medicinal chemists and pharmacologists, John Wiley & Sons.

Currie, G. M. (2018). "Pharmacology, part 2: introduction to pharmacokinetics." Journal of nuclear medicine technology **46**(3): 221-230.

Daina, A., O. Michielin, et al. (2017). "SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules." Scientific reports **7**(1): 1-13.

Daina, A., O. Michielin, et al. (2014). "iLOGP: a simple, robust, and efficient description of n-octanol/water partition coefficient for drug design using the GB/SA approach." Journal of chemical information and modeling **54**(12): 3284-3301.

Davies, N. P. and M. G. Hanna (2003). "The skeletal muscle channelopathies: distinct entities and overlapping syndromes." Current Opinion in Neurology **16**(5): 559-568.

Decker Jr, R. and J. Wenninger (1987). "Frequency of preservative use in cosmetic formulas as disclosed to FDA-1987." Cosmetics and toiletries **102**(12): 21-24.

Diquet, B. and C. Soubrie (1998). "Pharmacocinétique et métabolisme de médicaments." EMC-AKOS (Traité de Médecine): 1-6.

Dok-Go, H., K. H. Lee, et al. (2003). "Neuroprotective effects of antioxidative flavonoids, quercetin,(+)-dihydroquercetin and quercetin 3-methyl ether, isolated from *Opuntia ficus-indica* var. saboten." Brain research **965**(1-2): 130-136.

Doucet, A. (2002). Combinaison de deux types de mutations stabilisantes au sein de la protéine De Novo MB-1, Université du Québec à Trois-Rivières.

Drwal, M. N., P. Banerjee, et al. (2014). "ProTox: a web server for the in silico prediction of rodent oral toxicity." Nucleic acids research

Dubeux Jr, J., M. F. Dos Santos, et al. (2006). "Productivity of *Opuntia ficus-indica* (L.) Miller under different N and P fertilization and plant population in north-east Brazil." Journal of arid environments **67**(3): 357-372.

Egan, W. J., K. M. Merz, et al. (2000). "Prediction of drug absorption using multivariate statistics." Journal of medicinal chemistry **43**(21): 3867-3877.

El Kharrassi, Y. (2015). Mise en évidence de la diversité des populations de cactus (*Opuntia spp.*) au Maroc et de la modulation du métabolisme lipidique par des extraits naturels et de phytostérols issues de cactus ou d'huile d'Argan dans les cellules microgliales BV2, Université de Bourgogne.

- El-Mostafa, K., Y. El Kharrassi, et al. (2014). "Nopal cactus (*Opuntia ficus-indica*) as a source of bioactive compounds for nutrition, health and disease." Molecules **19**(9): 14879-14901.
- Ennouri, M., B. Evelyne, et al. (2005). "Fatty acid composition and rheological behaviour of prickly pear seed oils." Food Chemistry **93**(3): 431-437.
- Ertl, P. and A. Schuffenhauer (2009). "Estimation of synthetic accessibility score of drug-like molecules based on molecular complexity and fragment contributions." Journal of cheminformatics **1**(1): 1-11.
- Fang, L. and G. Karakiulakis (2020). "Roth MAre patients with hypertension and diabetes mellitus at increased risk for COVID-19 infection." Lancet Respir Med **8**: e21.
- Fania, L., C. Mazzanti, et al. (2019). "Role of nicotinamide in genomic stability and skin cancer chemoprevention." International journal of molecular sciences **20**(23): 5946.
- Felker, P. (1995). "Forage and fodder production and utilization." FAO Plant Production and Protection Paper (FAO).
- Fernandez, M. L., A. Trejo, et al. (1990). "Pectin isolated from prickly pear (*Opuntia sp.*) modifies low density lipoprotein metabolism in cholesterol-fed guinea pigs." The Journal of nutrition **120**(11): 1283-1290.
- Fernández-López, J. A., L. Almela, et al. (2010). "Determination of antioxidant constituents in cactus pear fruits." Plant Foods for Human Nutrition **65**(3): 253-259.
- Feugang, J. M., P. Konarski, et al. (2006). "Nutritional and medicinal use of Cactus pear (*Opuntia spp.*) cladodes and fruits." Frontiers in Bioscience **11**(1): 2574-2589.
- Flachowsky, G. and A. Yami (1985). "Composition, digestibility and feed intake of *Opuntia Ficus Indica* by Ogaden sheep." Archiv für Tierernaehrung **35**(8): 599-606.
- Flamand, N., J.-R. Meunier, et al. (2001). "Mini mutagenicity test: a miniaturized version of the Ames test used in a prescreening assay for point mutagenesis assessment." Toxicology in vitro **15**(2): 105-114.
- Forbes, C. S. (1860). Iceland: Its volcanoes, geysers, and glaciers. London, J. Murray
- Fredj, B. (2021). Etude 3DQSAR, Dock ing moléculaire et criblage ADMET pour des inhibiteurs potentiels de la Cathepsine B, UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA.
- Freyssin, A., G. Page, et al. (2018). "Natural polyphenols effects on protein aggregates in Alzheimer's and Parkinson's prion-like diseases." Neural regeneration research **13**(6): 955.
- Galati, E., M. Tripodo, et al. (2003). "Biological activity of *Opuntia ficus indica* cladodes II: Effect on experimental hypercholesterolemia in rats." Pharmaceutical biology **41**(3): 175-179.
- Galati, E. M., M. R. Mondello, et al. (2003). "Chemical characterization and biological effects of Sicilian *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. fruit juice: antioxidant and antiulcerogenic activity." Journal of agricultural and food chemistry **51**(17): 4903-4908.
- Galati, E., S. Pergolizzi, et al. (2002). "Study on the increment of the production of gastric mucus in rats treated with *Opuntia ficus indica* (L.) Mill. cladodes." Journal of ethnopharmacology **83**(3): 229-233.
- Galati, E., M. Monforte, et al. (2001). "Antiulcer activity of *Opuntia ficus indica* (L.) Mill.(Cactaceae): ultrastructural study." Journal of ethnopharmacology **76**(1): 1-9.
- Ghose, A. K., V. N. Viswanadhan, et al. (1999). "A knowledge-based approach in designing combinatorial or medicinal chemistry libraries for drug discovery. 1. A qualitative and quantitative characterization of known drug databases." Journal of combinatorial chemistry **1**(1): 55-68.
- Ghose, A. K., V. N. Viswanadhan, et al. (1998). "Prediction of hydrophobic (lipophilic) properties of small organic molecules using fragmental methods: an analysis of ALOGP and CLOGP methods." The Journal of Physical Chemistry A **102**(21): 3762-3772.
- Gibson, A. C. and P. S. Nobel (1986). The cactus primer, Harvard University Press.

Ginestra, G., M. L. Parker, et al. (2009). "Anatomical, chemical, and biochemical characterization of cladodes from prickly pear [*Opuntia ficus-indica* (L.) Mill.]." Journal of agricultural and food chemistry **57**(21): 10323-10330.

Göhl, B. (1982). Les aliments du bétail sous les tropiques: données sommaires et valeurs nutritives, Organisation des Nations Unies pour l'alimentation et l'agriculture.

Gong, G., Y.-Y. Guan, et al. (2020). "Isorhamnetin: A review of pharmacological effects." Biomedicine & Pharmacotherapy **128**: 110301.

Grant, S. (2009). "Therapeutic protein kinase inhibitors." Cellular and Molecular Life Sciences **66**(7): 1163-1177.

Grivennikova, V. and A. Vinogradov (2013). "Mitochondrial production of reactive oxygen species." Biochemistry (Moscow) **78**(13): 1490-1511.

Gronemeyer, H. and V. Laudet (1995). "Transcription factors 3: nuclear receptors."

Guan, L., H. Yang, et al. (2019). "ADMET-score—a comprehensive scoring function for evaluation of chemical drug-likeness." Medchemcomm **10**(1): 148-157.

Guan, W.-j., Z.-y. Ni, et al. (2020). "Clinical characteristics of coronavirus disease 2019 in China." New England journal of medicine **382**(18): 1708-1720.

Guevara-Figueroa, T., H. Jiménez-Islas, et al. (2010). "Proximate composition, phenolic acids, and flavonoids characterization of commercial and wild nopal (*Opuntia* spp.)." Journal of Food Composition and Analysis **23**(6): 525-532.

Güven, M., M. H. Sehitoglu, et al. (2015). "The neuroprotective effect of coumaric acid on spinal cord ischemia/reperfusion injury in rats." Inflammation **38**(5): 1986-1995.

Güven, M., Y. Yuksel, et al. (2015). "The effect of coumaric acid on ischemia–reperfusion injury of sciatic nerve in rats." Inflammation **38**(6): 2124-2132.

Habibi, Y. (2004). Contribution à l'étude morphologique, ultrastructurale et chimique de la figue de barbarie. Les polysaccharides pariétaux: caractérisation et modification chimique, Université Joseph-Fourier-Grenoble I.

Halford, B. (2014). "Reflections on CHEMDRAW." Chemical & Engineering News **92**(33): 26-27.

Hoak, J. C. (1994). "Stearic acid, clotting, and thrombosis." The American journal of clinical nutrition **60**(6): 1050S-1053S.

Hoffmann, M., H. Kleine-Weber, et al. (2020). "SARS-CoV-2 cell entry depends on ACE2 and TMPRSS2 and is blocked by a clinically proven protease inhibitor." Cell **181**(2): 271-280. e278.

Huang, F., H.-M. Deng, et al. (2011). "Inhibitory effect of ferulic acid on in? ammatory response in microglia induced by lipopolysaccharides." Zoological Research **32**(3): 311-316.

Hübner, C. A. and T. J. Jentsch (2002). "Ion channel diseases." Human molecular genetics **11**(20): 2435-2445.

Hunting, A. L. (1983). Encyclopedia of shampoo Ingredients, Micelle press.

Hussain, M., T. Khan, et al. (2014). "Evaluation of organoleptic and physicochemical parameters of different apple varieties commonly grown in district Gilgit, Northern Pakistan." Intl J of Bios **5**(8): 37-46.

Inglese, P. (2018). Ecologie, Culture Et utilisations du Figueier De Barbarie, Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO).

Ingraham, N. E., A. G. Barakat, et al. (2020). "Understanding the renin–angiotensin–aldosterone–SARS-CoV axis: a comprehensive review." European Respiratory Journal **56**(1).

Irwin, J. J., D. Duan, et al. (2015). "An aggregation advisor for ligand discovery." Journal of medicinal chemistry **58**(17): 7076-7087.

Jin, X., J.-S. Lian, et al. (2020). "Epidemiological, clinical and virological characteristics of 74 cases of coronavirus-infected disease 2019 (COVID-19) with gastrointestinal symptoms." Gut **69**(6): 1002-1009.

Jones, V. R., B. K. Marion, et al. (1976). The Theory of Foraging. New York, Smith and Barnes.

Kaiser, K. L. and I. Valdmanis (1982). "Apparent octanol/water partition coefficients of pentachlorophenol as a function of pH." Canadian Journal of Chemistry **60**(16): 2104-2106.

Kar, F. and N. Arslan (1999). "Effect of temperature and concentration on viscosity of orange peel pectin solutions and intrinsic viscosity–molecular weight relationship." Carbohydrate polymers **40**(4): 277-284.

Karmakar, B., P. Talukdar, et al. (2019). "An in silico study for two anti-inflammatory flavonoids of *Nerium oleander* on proinflammatory receptors." Research Journal of Life Sciences, Bioinformatics, Pharmaceuticals and Chemical Sciences **5**(1): 582-596.

Kaur, M., A. Kaur, et al. (2012). "Pharmacological actions of *Opuntia ficus indica*: A Review." Journal of applied pharmaceutical science **2**(7): 15-18.

Kelebek, H., S. Selli, et al. (2009). "HPLC determination of organic acids, sugars, phenolic compositions and antioxidant capacity of orange juice and orange wine made from a Turkish cv. Kozan." Microchemical Journal **91**(2): 187-192.

Khamitov, R., L. Sla, et al. (2008). "Antiviral activity of arbidol and its derivatives against the pathogen of severe acute respiratory syndrome in the cell cultures." Voprosy virusologii **53**(4): 9-13.

Khule, N. R., N. B. Mahale, et al. (2012). "Extraction of pectin from citrus fruit peel and use as natural binder in paracetamol tablet." Der Pharmacia Lettre **4**(2): 558-564.

Kim, S., P. A. Thiessen, et al. (2016). "PubChem substance and compound databases." Nucleic acids research **44**(D1): D1202-D1213.

Klein, K. and I. Palefsky (2007). en "Handbook for cleaning/Decontamination of surfaces", por J. Johansson y P. Somasundaran, Elsevier, Amsterdam.

Kosova, M., I. Hrádková, et al. (2015). "Antimicrobial effect of 4-hydroxybenzoic acid ester with glycerol." Journal of clinical pharmacy and therapeutics **40**(4): 436-440.

Krishnamoorthy, R., J. Athinarayanan, et al. (2018). "Antimicrobial activity of nanoemulsion on drug-resistant bacterial pathogens." Microbial pathogenesis **120**: 85-96.

Kumar, A. and S. Chauhan (2018). "Use of Simplified Molecular Input Line Entry System and molecular graph based descriptors in prediction and design of pancreatic lipase inhibitors." Future Medicinal Chemistry **10**(13): 1603-1622.

Kumar, T. A., S. Kabilan, et al. (2017). "Screening and Toxicity Risk Assessment of Selected Compounds to Target Cancer using QSAR and Pharmacophore Modelling." International Journal of PharmTech Research **10**(4): 219-224.

Kumari, P., E. Ghosh, et al. (2015). "Emerging approaches to GPCR ligand screening for drug discovery." Trends in Molecular Medicine **21**(11): 687-701.

Kwon, O. S., J. S. Choi, et al. (2011). "Inhibition of 5-lipoxygenase and skin inflammation by the aerial parts of *Artemisia capillaris* and its constituents." Archives of Pharmacal Research **34**(9): 1561-1569.

LaBella, F. S. (1991). "Cytochrome P450 enzymes: ubiquitous" receptors" for drugs." Canadian journal of physiology and pharmacology **69**(8): 1129-1132.

Lawrence, S. A. (2004). Amines: synthesis, properties and applications, Cambridge University Press.

- Lee, E. B., J. E. Hyun, et al. (2002). "Effects of *Opuntia ficus-indica* var. Saboten stem on Gastric damages in rats." Archives of pharmacal research **25**(1): 67-70.
- Le Houérou, H. N. (1996). "The role of cacti (*Opuntiaspp.*) in erosion control, land reclamation, rehabilitation and agricultural development in the Mediterranean Basin." Journal of arid environments **33**(2): 135-159.
- Lepoittevin, J.-P., C. J. LeCoz, et al. (2009). Dictionnaire des allergènes de contact, Springer.
- Levêque, D., J. Lemachatti, et al. (2010). "Mécanismes des interactions médicamenteuses d'origine pharmacocinétique." La Revue de médecine interne **31**(2): 170-179.
- Li, A. P. (2001). "Screening for human ADME/Tox drug properties in drug discovery." Drug discovery today **6**(7): 357-366.
- Li, R., M. Guo, et al. (2006). "Nicotiflorin reduces cerebral ischemic damage and upregulates endothelial nitric oxide synthase in primarily cultured rat cerebral blood vessel endothelial cells." Journal of Ethnopharmacology **107**(1): 143-150.
- Li, T., H. Lu, et al. (2020). "Clinical observation and management of COVID-19 patients." Emerging microbes & infections **9**(1): 687-690.
- Lin, Y., R. Shi, et al. (2008). "Luteolin, a flavonoid with potential for cancer prevention and therapy." Current cancer drug targets **8**(7): 634-646.
- Linnemann, A., S. Azam-Ali, et al. (1993). "Underutilized crops. Pulses and vegetables." Bambara groundnut: 13-57.
- Lipinski, C. A., F. Lombardo, et al. (1997). "Experimental and computational approaches to estimate solubility and permeability in drug discovery and development settings." Advanced drug delivery reviews **23**(1-3): 3-25.
- Liu, L.-Y. D., C.-Y. Chen, et al. (2009). "Statistical identification of gene association by CID in application of constructing ER regulatory network." BMC bioinformatics **10**(1): 1-13.
- Liugan, M. and A. C. Carr (2019). "Vitamin C and neutrophil function: findings from randomized controlled trials." Nutrients **11**(9): 2102.
- Macalalad, M. A. B. and A. A. Gonzales III (2021). "In-silico screening and identification of phytochemicals from *Centella asiatica* as potential inhibitors of sodium-glucose co-transporter 2 for treating diabetes." Journal of Biomolecular Structure and Dynamics: 1-18.
- Machado Inca, J. G. (2014). Evaluación del efecto antisponge de los mucílagos de punta ficus, Aloe vera y las saponinas de Agave americana en un shampoo en personas con cabello esponjado.
- Malainine, M., A. Dufresne, et al. (2001). "Structure et morphologie des raquettes et des epines du figuier de barbarie." Phys. Chem. News **4**: 126-113.
- Martini, M.-C. (2002). Esthétique-cosmétique: CAP, BP, BTS esthétique-cosmétique. Cosmétologie, (DEPRECIATED).
- Martini, M.-C. and M. Seiller (1999). Actifs et additifs en cosmétologie, Tec & Doc.
- Martini, M. (2011). "Introduction à la dermatopharmacie et à la cosmétologie, 3ème édition." Editions Médicales internationales, Cachan.
- Martz, F. (2014). Développement d'une nouvelle méthode de docking basée sur les mécanismes enzymatiques et guidée par des groupes prosthétiques, Université Paris Sud-Paris XI.
- Matsue, M., Y. Mori, et al. (2019). "Measuring the antimicrobial activity of lauric acid against various bacteria in human gut microbiota using a new method." Cell transplantation **28**(12): 1528-1541.

Mattha, A. (1977). "Rheological studies on *Plantago albicans* (Psyllium) seed gum dispersions. II. Effect of some pharmaceutical additives." Pharmaceutica acta Helvetiae 52(9): 214-217.

Mauseth, J. D. (1984). "Effect of growth rate, morphogenic activity, and phylogeny on shoot apical ultrastructure in *Opuntia polyacantha* (Cactaceae)." American journal of botany 71(9): 1283-1292.

McGann, M. (2011). "FRED pose prediction and virtual screening accuracy." Journal of chemical information and modeling 51(3): 578-596.

Mills, N. (2006). ChemDraw Ultra 10.0. CambridgeSoft. Comput Softw Rev 128: 13649–13650.

Mirajkar, Y. (2008). "Applications of surfactants in shampoos." Handbook of Detergents. Part E: Applications, Ed. U. Zoller, CRS Press: Boca Raton: 151-179.

Mishra, S. S., C. S. Sharma, et al. (2016). "In silico ADME, bioactivity and toxicity parameters calculation of some selected anti-tubercular drugs." International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research 6(6): 77-79.

Mitragotri, S. (2003). "Modeling skin permeability to hydrophilic and hydrophobic solutes based on four permeation pathways." Journal of Controlled Release 86(1): 69-92.

Moßhammer, M. R., F. C. Stintzing, et al. (2006). "Evaluation of different methods for the production of juice concentrates and fruit powders from cactus pear." Innovative food science & emerging technologies 7(4): 275-287.

Mohammed, B. K., S. Khawla, et al. (2020). "ETUDE DES EFFETS DE L'OPUNTIA FICUS INDICASUR LES REJETS DES EAUX DE PEINTURE."

Mohan, A. and N. Kirti "In silico molecular docking and ADME-toxicity studies on Berberine derivatives against NS3 protein of Zika virus."

Mombelli, E. (2008). "An evaluation of the predictive ability of the QSAR software packages, DEREK, HAZARDEXPERT and TOPKAT, to describe chemically-induced skin irritation." Alternatives to laboratory animals 36(1): 15-24.

Morimoto, Y., T. Hatanaka, et al. (1992). "Prediction of skin permeability of drugs: comparison of human and hairless rat skin." Journal of pharmacy and pharmacology 44(8): 634-639.

Morton, D. (1985). "EDTA reduces antimicrobial efficacy of thiomersal." International journal of pharmaceutics 23(3): 357-358.

Murillo Amador, B. and A. García (2002). El nopalcultivo forrajero sostenible para el noroeste de México.

Mycroft-West, C., D. Su, et al. (2020). "The 2019 coronavirus (SARS-CoV-2) surface protein (Spike) S1 Receptor Binding Domain undergoes conformational change upon heparin binding."

Mycroft-West, C. J., D. Su, et al. (2020). "Heparin inhibits cellular invasion by SARS-CoV-2: structural dependence of the interaction of the spike S1 receptor-binding domain with heparin." Thrombosis and haemostasis 120(12): 1700-1715.

Nalini, C., S. R. Deepthi, et al. (2011). "Toxicity risk assesment of isatins." Rasayan J. Chem 4(4): 829-833.

Nefzaoui, A. and H. B. Salem (2002). "Forage, fodder, and animal nutrition." Cacti: Biology and uses: 199-210.

Nerd, A., A. Karady, et al. (1991). "Out-of-season prickly pear: fruit characteristics and effect of fertilization and short droughts on productivity." HortScience 26(5): 527-529.

- Nicholson, D. W. (1996). "ICE/CED3-like proteases as therapeutic targets for the control of inappropriate apoptosis." Nature biotechnology **14**(3): 297-301.
- Nisha, C. M., A. Kumar, et al. (2016). "Molecular docking and in silico ADMET study reveals acylguanidine 7a as a potential inhibitor of  $\beta$ -secretase." Advances in bioinformatics **2016**.
- Okor, R. S. (1993). "The effect of phenol on the electrolyte flocculation of certain polymeric dispersions to thixotropic gels." Pharmaceutical research **10**(2): 220-222.
- Olivier, M. A. F. and M. le Docteur RANJAKASON "CONTRIBUTION A LA SYNTHÈSE DES VALEURS DIRECTES ET INDIRECTES DE Aloe vera Linné."
- Panda, S. K., R. Das, et al. (2020). "Nematicidal activity of *Holigarna caustica* (Dennst.) oken fruit is due to linoleic acid." Biomolecules **10**(7): 1043.
- Pardridge, W. M. (2007). "Blood-brain barrier delivery." Drug discovery today **12**(1-2): 54-61.
- Pardridge, W. M. (2007). "Drug targeting to the brain." Pharmaceutical research **24**(9): 1733-1744.
- Pari, T., S. Pullmood, et al. (1998). "Randomised double blind controlled trial of 2% ketoconazole cream versus 0.05% clobetasol 17-butyrate cream in seborrhoeic dermatitis." Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology **10**(1): 89-90.
- Piérard, G. (2003). "Seborrheic dermatitis today, gone tomorrow? The link between the biocene and treatment." Dermatology **206**(3): 187-188.
- Piga, A. (2004). "Cactus pear: a fruit of nutraceutical and functional importance." Journal of the Professional Association for Cactus Development **6**: 9-22.
- Pimienta-Barrios, E. (1994). "Prickly pear (*Opuntia spp.*): a valuable fruit crop for the semi-arid lands of Mexico." Journal of arid environments **28**(1): 1-11.
- Pires, D. E., T. L. Blundell, et al. (2015). "pkCSM: predicting small-molecule pharmacokinetic and toxicity properties using graph-based signatures." Journal of medicinal chemistry **58**(9): 4066-4072.
- Portugal, J. (2009). "Evaluation of molecular descriptors for antitumor drugs with respect to noncovalent binding to DNA and antiproliferative activity." BMC pharmacology **9**(1): 1-15.
- Potts, R. O. and R. H. Guy (1992). "Predicting skin permeability." Pharmaceutical research **9**(5): 663-669.
- Potvin, L., A. Bilodeau, et al. (2011). "Trois conceptions de la nature des programmes: Implications pour l'évaluation de programmes complexes en santé publique." The Canadian Journal of Program Evaluation **26**(3): 91.
- Ramadan, M. F. and J.-T. Mörsel (2003). "Oil cactus pear (*Opuntia ficus-indica* L.)." Food chemistry **82**(3): 339-345.
- Rani, N., S. Vijayakumar, et al. (2014). "Quercetin 3-O-rutinoside mediated inhibition of PBP2a: computational and experimental evidence to its anti-MRSA activity." Molecular BioSystems **10**(12): 3229-3237.
- Ranjith, D. and C. Ravikumar (2019). "SwissADME predictions of pharmacokinetics and drug-likeness properties of small molecules present in *Ipomoea mauritiana* Jacq." Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry **8**(5): 2063-2073.
- Rashid, M. (2020). "Design, synthesis and ADMET prediction of bis-benzimidazole as anticancer agent." Bioorganic chemistry **96**: 103576.
- RECHAM, H. and D. G. de GS1 Algeria (2015). "Le marché des industries alimentaires en Algérie." Revue agroligne(97).

- Retamal, N., J. M. Durán, et al. (1987). "Seasonal variations of chemical composition in prickly pear (*Opuntia ficus-indica* (L.) miller)." Journal of the Science of Food and Agriculture **38**(4): 303-311.
- Reyes-Aguero, J. and A. Valiente-Banuet (2006). "Reproductive biology of *Opuntia*: A review." Journal of arid environments **64**(4): 549-585.
- Rimbach, G., J. Moehring, et al. (2010). "Gene-regulatory activity of  $\alpha$ -tocopherol." Molecules **15**(3): 1746-1761.
- Ritschel, W. (1986). "Handbook of Basic Pharmacokinetics. 3rd." Ed. Hamilton, IL: Drug Intelligence Publications Inc.
- Rowe, R. C., P. Sheskey, et al. (2009). Handbook of pharmaceutical excipients, Libros Digitales-Pharmaceutical Press.
- Saenz, C. (2000). "Processing technologies: an alternative for cactus pear (*Opuntia spp.*) fruits and cladodes." Journal of Arid Environments **46**(3): 209-225.
- Sánchez, E., S. García, et al. (2010). "Extracts of edible and medicinal plants damage membranes of *Vibrio cholerae*." Applied and Environmental Microbiology **76**(20): 6888-6894.
- Sangamwar, A. T., U. D. Deshpande, et al. (2007). "Improving decision making for drug candidates: A computational approach for benzothiazoles as antifungal."
- Scheinvar, L. B., P. Inglese, et al. (1995). Taxonomy of utilized *opuntias*. Agro-ecology cultivation and uses of cactus pear, FAO, Roma (Italia).
- Schweizer, M. (1999). Docteur Nopal: médecin du bon Dieu, APB, Aloe plantes et beauté.
- Shakeena, D., R. Selophy, et al. (2021). "Formulation and Evaluation of Aloe Vera Gel Shampoo." International Journal of Pharmaceutics and Drug Analysis: 172-179.
- Sharma, O. P. and T. K. Bhat (2009). "DPPH antioxidant assay revisited." Food chemistry **113**(4): 1202-1205.
- Shaw, E. (1993). "Cysteiny proteinases and their selective inactivation." Advances in enzymology and related areas of molecular biology **63**: 271-271.
- Silva, A., A. Lee, et al. (1996). "Structure and inhibition of plasmepsin II, a hemoglobin-degrading enzyme from *Plasmodium falciparum*." Proceedings of the National Academy of Sciences **93**(19): 10034-10039.
- Singh, Y. P., H. Rai, et al. (2021). "A review on ferulic acid and analogs based scaffolds for the management of Alzheimer's disease." European Journal of Medicinal Chemistry **215**: 113278.
- Sladek, F. M. (2011). "What are nuclear receptor ligands?" Molecular and cellular endocrinology **334**(1-2): 3-13.
- Stagni, G. (2004). "Handbook of basic pharmacokinetics: Including clinical applications." American Journal of Pharmaceutical Education **68**(1-5): BX1.
- Stead, A. G., V. Hasselblad, et al. (1981). "Modeling the Ames test." Mutation Research/Environmental Mutagenesis and Related Subjects **85**(1): 13-27.
- Stintzing, F. C., K. M. Herbach, et al. (2005). "Color, betalain pattern, and antioxidant properties of cactus pear (*Opuntia spp.*) clones." Journal of agricultural and food chemistry **53**(2): 442-451.
- Stintzing, F. C. and R. Carle (2005). "Cactus stems (*Opuntia spp.*): A review on their chemistry, technology, and uses." Molecular nutrition & food research **49**(2): 175-194.
- Sudzuki Hills, F. (1995). "Anatomy and morphology." FAO Plant Production and Protection Paper (FAO).

Talele, T. T. and M. L. McLaughlin (2008). "Molecular docking/dynamics studies of Aurora A kinase inhibitors." J Mol Graph Model **26**(8): 1213-1222.

Tang, N., D. Li, et al. (2020). "Des paramètres de coagulation anormaux sont associés à un mauvais pronostic chez les patients atteints de pneumonie à nouveau coronavirus." J Thromb Haemost **18**(4): 844-847.

Tang, Y., S. Nakashima, et al. (2016). "3, 4-Dihydroxyphenylacetic acid is a predominant biologically-active catabolite of quercetin glycosides." Food Research International **89**: 716-723.

Tejs, S. (2008). "The Ames test: a methodological short review." Environmental Biotechnology **4**: 7-14.

Teles, F. F., J. W. Stull, et al. (1984). "Amino and organic acids of the prickly pear cactus (*Opuntia ficus indica* L.)." Journal of the Science of Food and Agriculture **35**(4): 421-425.

Tesoriere, L., M. Fazzari, et al. (2005). "Biothiols, taurine, and lipid-soluble antioxidants in the edible pulp of Sicilian cactus pear (*Opuntia ficus-indica*) fruits and changes of bioactive juice components upon industrial processing." Journal of agricultural and food chemistry **53**(20): 7851-7855.

Thiry, M., M. B. Ayrault, et al. (2002). Ground-water silicification and leaching in sands - Example of the Fontainebleau sand (Oligocene) in the Paris basin: 12.

Trakimas, C., L. C. Sperling, et al. (1994). "Clinical and histologic findings in temporal triangular alopecia." Journal of the American Academy of Dermatology **31**(2): 205-209.

Tremblin, G. and A. Marouf (2021). Chapitre 19 Principales plantes à fruits exotiques. Abrégé de biologie végétale appliquée, EDP Sciences: 295-322.

Tripathi, P., S. Ghosh, et al. (2019). "Bioavailability prediction of phytochemicals present in Calotropis procera (Aiton) R. Br. by using Swiss-ADME tool." World Scientific News **131**: 147-163.

Ursu, O., A. Rayan, et al. (2011). "Understanding drug-likeness." Wiley Interdisciplinary Reviews: Computational Molecular Science **1**(5): 760-781.

Valerio Jr, L. G. (2009). "In silico toxicology for the pharmaceutical sciences." Toxicology and applied pharmacology **241**(3): 356-370.

Van Belle, E., G. Rioufol, et al. (2014). "Outcome impact of coronary revascularization strategy reclassification with fractional flow reserve at time of diagnostic angiography: insights from a large French multicenter fractional flow reserve registry." Circulation **129**(2): 173-185.

Vassar, R., B. D. Bennett, et al. (1999). "β-Secretase cleavage of Alzheimer's amyloid precursor protein by the transmembrane aspartic protease BACE." Science **286**(5440): 735-741.

Veber, D. F., S. R. Johnson, et al. (2002). "Molecular properties that influence the oral bioavailability of drug candidates." Journal of medicinal chemistry **45**(12): 2615-2623.

Verite, C. (1999). "Les shampooings." Actualite Chimique: 51-55.

Villar, H. O. (2002). Reviews in Computational Chemistry. Volume 17 Edited by Kenny B. Lipkowitz and Donald B. Boyd. Wiley-VCH, New York. 2001. xxxv+ 399 pp. 16× 24.5 cm. ISBN 0-471-39845-4. \$150.00, ACS Publications.

Vinayak, M. and A. K. Maurya (2019). "Quercetin loaded nanoparticles in targeting cancer: recent development." Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents) **19**(13): 1560-1576.

Wang, Q., Y. Zhang, et al. (2020). "Structural and functional basis of SARS-CoV-2 entry by using human ACE2." Cell **181**(4): 894-904. e899.

Wang, X., W. Xu, et al. (2020). "SARS-CoV-2 infects T lymphocytes through its spike protein-mediated membrane fusion." Cellular and Molecular Immunology: 1.

Weimann, E., M. B. B. Silva, et al. (2018). "Topical anti-inflammatory activity of palmitoleic acid improves wound healing." PloS one **13**(10): e0205338.

Westwood, B. and V. N. Kabadi (2003). "A novel pycnometer for density measurements of liquids at elevated temperatures." The Journal of Chemical Thermodynamics **35**(12): 1965-1974.

Wieczorek, D., K. Michocka, et al. (2011). "Properties of cocobetaine aqueous solutions." Zeszyty Naukowe/Uniwersytet Ekonomiczny w Poznaniu(212): 148-158.

Williams, J. A., R. Hyland, et al. (2004). "Drug-drug interactions for UDP-glucuronosyltransferase substrates: a pharmacokinetic explanation for typically observed low exposure (AUC<sub>i</sub>/AUC) ratios." Drug Metabolism and Disposition **32**(11): 1201-1208.

Wodak, S. J. and J. Janin (1978). "Computer analysis of protein-protein interaction." Journal of molecular biology **124**(2): 323-342.

Yan, S., M. Sameni, et al. (1998). "Cathepsin B and human tumor progression." Biological chemistry **379**(2): 113-123.

Yao, X., F. Ye, et al. (2020). "In vitro antiviral activity and projection of optimized dosing design of hydroxychloroquine for the treatment of severe acute respiratory syndrome coronavirus 2 (SARS-CoV-2)." Clinical infectious diseases **71**(15): 732-739.

Yasmeen, R., A. Hashmi, et al. (2012). "Antibacterial activity of indigenous herbal extracts against urease producing bacteria." J. Anim. Plant. Sci **22**: 416-419.

Zbinden, G. and M. Flury-Roversi (1981). "Significance of the LD50-test for the toxicological evaluation of chemical substances." Archives of toxicology **47**(2): 77-99.

Zduńska, K., A. Dana, et al. (2018). "Antioxidant properties of ferulic acid and its possible application." Skin pharmacology and physiology **31**(6): 332-336.

Zeiger, E. (2001). "Genetic toxicity tests for predicting carcinogenicity." Genetic toxicology and cancer risk assessment: 29-46.

Zeiger, E. (2019). "The test that changed the world: The Ames test and the regulation of chemicals." Mutation Research/Genetic Toxicology and Environmental Mutagenesis **841**: 43-48.

Zhang, X., T. Liu, et al. (2017). "In silico modeling on ADME properties of natural products: Classification models for blood-brain barrier permeability, its application to traditional Chinese medicine and in vitro experimental validation." Journal of Molecular Graphics and Modelling **75**: 347-354.

Zhou, P., X.-L. Yang, et al. (2020). "A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin." nature **579**(7798): 270-273.

Zimmer, A.-C. (2008). Polluants chimiques: enfants en danger, Editions de l'Atelier.

Zoller, U. and P. Sosis (2008). Handbook of detergents, part F: Production, CRC Press.

## Résumé

L'utilisation des plantes médicinales par l'homme est une pratique antique que la recherche médicale moderne, revalorisée aujourd'hui grâce à son grand intérêt dans diverses domaines. L'Algérie est un vaste territoire riche en flore et encore vierge. Toutes ces plantes qu'il recèle représentent une bonne source en principes actifs pour les secteurs médico-pharmaco-cosmétiques. Le figuier de Barbarie (*Opuntia ficus indica*) en fait un exemple typique de cette fortune végétale. Les cladodes du figuier de Barbarie sont largement consommés au Mexique et ils contiennent des composants bioactifs qui ont des effets bénéfiques pour la santé. Dans ce travail, des techniques d'étude ADME /TOX, ont été adoptées, parmi plusieurs utilisés dans les stratégies de découverte de nouvelles molécules thérapeutiques; et cela dans le but d'évaluer le profil pharmacocinétique et toxicologique des molécules issues de la raquette pourvues d'activité thérapeutique particulièrement intéressante pour la prise en charge de la covid19. Le filtrage ADME/TOX a montré l'innocuité des cladodes dont deux molécules ont été admises comme candidates médicamenteuses. Le suc extrait à partir des cladodes de l'espèce *Opuntia ficus-indica* a fait aussi un objet de ce travail. Les cladodes ont été récoltés dans la région de Djballa afin d'évaluer l'effet de la composition physico-chimique et biochimique. Le rendement d'extraction varie en fonction des saisons (22.88 – 56.34%), ainsi la teneur en eau était de 95% et la teneur en cendres était de 1.78% matière sèche. Les analyses biochimiques ont montré que le suc de cladode est riche en protéines (0.38gSBA/100g) et en pectine 7.27%. A ce titre, une formule d'un shampoing à base de suc du cladode a été proposée et contrôlée sur le plan physico-chimique et évaluée pour son action déperlante.

Les mots clés : Fiquier de Barbarie ; suc de cladode ; *Opuntia ficus-indica* ; ADME/TOX ; Covid19 ; shampoing

## Abstract

The use of medicinal plants by man is an ancient practice that modern medical research, revalued today thanks to its great interest in various fields. Algeria is a vast territory rich in flora and still virgin. All these plants it contains represent a good source of active ingredients for the medical-pharmaco-cosmetic sectors. The prickly pear (*Opuntia ficus indica*) is a typical example of this plant fortune. Prickly pear cladodes are widely consumed in Mexico and they contain bioactive components that have health benefits. In this work, ADME/TOX study techniques were adopted, among several used in the discovery strategies of novel therapeutic molecules; and this with the aim of evaluating the pharmacokinetic and toxicological profile of molecules from the racket with particularly interesting therapeutic activity for the management of covid19. ADME/TOX filtering showed the safety of rackets, two molecules of which were admitted as drug candidates. The juice extracted from the cladodes of the species *Opuntia ficus-indica* was also an object of this work. The cladodes were collected in the region of Djballa in order to evaluate the effect of the physicochemical and biochemical composition. The extraction yield varies according to the seasons (22.88 – 56.34%), thus the summer water content of 95% and the summer ash content of 1.78% dry matter. Biochemical analyzes showed that cladode juice is rich in protein (0.38gSBA/100g) and 7.27% in pectins. As such, a formula of a shampoo based on snowshoe juice has been proposed and checked on the physico-chemical level and evaluated for its detangling action.

Key words: Prickly pear; cladode juice; *Opuntia ficus-indica*; ADME/TOX; Covid19; shampoo

## ملخص

يعد استخدام الإنسان للنباتات الطبية ممارسة قديمة أعادت البحوث الطبية الحديثة اكتشافها اليوم باهتمام متزايد في مجالات مختلفة. الجزائر أرض شاسعة غنية بالنباتات ولا تزال عذراء. تمثل كل هذه النباتات التي تحتوي عليها هذه الأخيرة مصدرا جيدا وتعد (*Opuntia ficus india*) مثالا نموذجيا للمكونات النشطة لقطاع الطب الصيدلاني و التجميلي. يستهلك صبار التين الشوكي في المكسيك على نطاق واسع و هو يحتوي على مواد نشطة ذات فائدة لصحة الإنسان. العصير المستخلص من الصبار التين الشوكي موضوع عملنا، تم جمع هذا الصبار من منطقة جبالة من أجل تقييم التأثير على التركيب الكيميائي و الفيزيائي و الكيميائي الحيوي. تختلف إنتاجية الإستخلاص باختلاف المواسم (22,88\_56,34)، وبالتالي فإن المحتوى المائي 95% و محتوى المواد المعدنية 1,78%. أظهرت التحاليل البيوكيميائية أن عصير الصبار غني بالبروتين 0,38g/100g و البكتين 7,27%. و على هذا النحو فكرنا في صناعة شامبو بخلصة عصير الصبار. في هذه الدراسة من أكثر الطرق شيوعا في إستراتيجية اكتشاف جزيئات علاجية جديدة من أجل إختبار المواد النشطة ضد فيروس كورونا. أظهرت تصفية ADMET/TOX سلامة الصبار حيث تم قبول جزئين منها كأدوية مرشحة.

الكلمات المفتاحية : *Opuntia ficus indica*, الشوكي، عصير الصبار، شامبو، كوفيد19