

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
جامعة محمد بوقرة بومرداس  
Université M'hamed Bougara de Boumerdes  
كلية العلوم  
Faculté des sciences  
قسم البيولوجيا  
Département de biologie



**Mémoire de fin d'études**  
**En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique**  
**Domaine:** Sciences de la nature et de la vie  
**Filière:** Sciences biologiques  
**Spécialité:** Biochimie appliquée

**Thème:**

---

**Les effets pharmacologiques de *Saussurea costus* sur l'appareil respiratoire: étude *in silico*.**

---

**Présenté par :**

**M. OTMANI Boumediene et M. HASBELLAOUI Hamza**

**Soutenu le 28/09/2021 devant le jury composé de:**

M. BENMOULOUD A	MCB	UMBB	Président
M. BOUDJEMA K	MCA	UMBB	Examineur
M. DAHMANI MM	MCB	UMBB	Promoteur
M. ALLALA F	MAB	USTHB	Co-promoteur

**Promotion: 2020/2021**

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

قال الله تعالى:

﴿وَقُلْ رَبِّ زِدْنِي عِلْمًا﴾

[طه: 114]

وقال سبحانه:

﴿يَرْفَعِ اللَّهُ الَّذِينَ آمَنُوا مِنْكُمْ وَالَّذِينَ  
أُوتُوا الْعِلْمَ دَرَجَاتٍ﴾

[المجادلة: 11]

## Résumé

*Saussurea costus* est une plante herbacée utilisée depuis des millénaires en médecine traditionnelle chinoise, ayurvédique et dans l'islam à cause de ses divers effets anticancéreux, anti-inflammatoires, antiulcéreux et aussi pour le traitement des migraines. L'objectif de ce travail est d'évaluer les activités biologiques des extraits méthanoliques du *Saussurea costus*. Les extraits sont obtenus par soxhlet et ont été comparés à celle de *Costus marin*, Les rendements respectifs sont 35,35%, 35,80% pour le *Saussurea costus* et 28,91%, 18,90% pour le *Costus marin*. L'activité antioxydante des deux extraits à été évaluée par le test du piégeage du radical libre DPPH. La réalisation de différentes dilutions révèle que cette plante possède un effet antioxydant important avec des pourcentages d'inhibition de 89,600% pour *Saussurea costus* et 61,433% pour le *Costus marin*. D'une part, l'activité antimicrobienne à été évalué par le test de diffusion sur milieu gélosé vis-à-vis de trois espèces bactériennes. Les résultats indiquent que ces extraits exercent un effet antibactérien considérable sur les souches utilisé avec des zones d'inhibition de 7,6mm à 11,7mm pour le *Costus marin* et 8,8mm à 11,1mm pour le *Saussurea costus* relativement à l'extrait brut.

Enfin, le Docking moléculaire réalisé avec AutoDock vina qui est un outil efficace pour le criblage *in silico* des biomolécules a permis de sélectionner parmi les molécules de cette plante celles qui présentent une éventuelle bioactivité. En effet, les résultats préliminaires ont montré que Dehydrocostus lactone, Costunolide, cyanopicrine, Dihydrodehydrocostus lactone, P-cymene, Limonène, Thymol et le Costus lactone sont des candidats prometteurs comme traitements contre les infections respiratoires et le COVID-19.

**Mots clés:** *Saussurea costus*, extrait méthanolique, activité antioxydante, activité antimicrobienne, docking, COVID-19.

## Abstract

*Saussurea costus* is an herbaceous plant that has been used for millennia in traditional Chinese medicine, Ayurvedic medicine and in Islam for its various anticancer, anti-inflammatory, antiulcer effects and also for the treatment of migraines. The objective of this study is to evaluate the biological activities of the methanolic extracts of *Saussurea costus*. The extracts are obtained by soxhlet and have been compared to that of *Marin Costus*; the respective returns are 35,35%, 35,80% for *Saussurea costus* and 28,91%, 18,90% for the *Marin costus*. The antioxidant activity of the two extracts was evaluated by the DPPH free radical scavenging test. The realization of different dilutions reveals that this plant has a significant antioxidant effect with percentages of inhibition of 89,60% for *Saussurea costus* and 61,433% for the *Marin costus*. On the one hand, the antimicrobial activity was evaluated by the diffusion test on agar medium against three bacterial species. The results indicate that these extracts exert a considerable antibacterial effect on the strains used with zones of inhibition of 7,6mm to 11,7mm for the *Marin costus* and 8,8mm to 11,1mm for *Saussurea costus* relative to the crude extract.

Finally, the molecular docking carried out with AutoDock vina, which is an effective tool for the in silico screening of biomolecules, made it possible to select from among the molecules of this plant those which present a possible bioactivity. Indeed, preliminary results have shown that Dehydrocostus lactone, Costunolide, Cyanopicrin, Dihydrodehydrocostus lactone, P-cymene, Limonene, Thymol and Costus lactone are promising candidates as treatments against respiratory infections and COVID-19.

**Key words:** *Saussurea costus*, methanolic extract, antioxidant activity, antimicrobial activity, docking, COVID-19.

## المخلص

القسط الهندي هو نبات عشبي تم استخدامه لآلاف السنين في الطب الصيني التقليدي، الطب الهندي القديم وفي الطب النبوي نظراً لتأثيراته المختلفة المضادة للسرطانات، القرحة وكذلك لعلاج الصداع النصفي ومختلف الالتهابات. الهدف من هذا العمل هو تقييم الأنشطة البيولوجية العلاجية للمستخلصات الميثانولية لجذور القسط الهندي. تم الحصول على المستخلصات عن طريق جهاز سوكسلت وتم مقارنتها مع نبتة القسط البحري، حيث بلغ مردود الإنتاجية 35،35٪ و35،80٪ بالنسبة للقسط الهندي، 28،91٪ و18،90٪ بالنسبة للقسط البحري. تم تقييم النشاط المضاد للأوكسدة للمستخلصين من خلال اختبار مسح الجذور الحرة DPPH حيث يوضح إجراء التخفيفات المختلفة أن نبات القسط له تأثير كبير كمضاد للأوكسدة بنسب تثبيط تبلغ 89،60٪ بالنسبة للقسط الهندي و61،43٪ في القسط البحري. من ناحية أخرى، تم تقييم النشاط المضاد للميكروبات عن طريق اختبار الانتشار على وسط أجار ضد ثلاثة أنواع من البكتيريا. تشير النتائج إلى أن هذه المستخلصات لها تأثير كبير كمضاد للجراثيم على السلالات المستخدمة، بحيث تم التحصل على مناطق تثبيط من 7،6 مم إلى 11،7 مم للقسط البحري و من 8،8 مم إلى 11،1 مم للقسط الهندي وهذا بالنسبة للمستخلص الخام الخاص بكل نوع من النباتين.

أخيراً، تم إجراء الالتحام الجزيئي باستخدام AutoDock vina، وهو أداة فعالة في الفحص *in silico* للجزيئات الحيوية الخاصة بالقسط الهندي من أجل اختيار جزيئات النبتة التي تقدم نشاطاً بيولوجياً محتملاً. أظهرت النتائج الأولية لهاته الدراسة أن Dihydrodehydrocostus ، Cyanopicrin ، Costunolide ، Dehydrocostus lactone ، P-cymene ، Limonene ، Thymol و Costus lactone من المرشحين الواعدين كعلاجات ضد التهابات الجهاز التنفسي وضد كوفيد-19.

**الكلمات الأساسية:** القسط الهندي، مستخلص الميثانول، نشاط مضاد للأوكسدة، نشاط مضاد للميكروبات، الالتحام، كوفيد-19.

# Remerciements

*Que le chemin fut long, tortueux et semé d'embûches pour arriver à ce manuscrit. Nous retirons néanmoins une expérience professionnelle et humaine exceptionnelle. Nous tenons donc à remercier de près ou de loin toutes les personnes qui nous ont permis de réaliser ce travail et accompagné tout au long de ce chemin.*

Nous remercions en premier lieu Dieu le Tout Puissant de nous avoir dotés de courage, de force et de capacité nécessaire pour réaliser ce mémoire.

Notre immense reconnaissance, gratitude et remerciements vont à notre cher promoteur M. DAHMANI Mohamed Mahdi, Docteur et Maitre de Conférences à l'Université M'Hamed Bougara de Boumerdes pour son dévouement, son soutien, son professionnalisme et pour tout le temps qu'il nous a consacré afin qu'on puisse mener à bien notre tâche.

Nous tenons également à remercier chaleureusement et à exprimer toute notre gratitude à Mme BENCHOUK Amina, ingénieur réservoir aux laboratoires de recherche de SONATRACH: Direction Centrale-Recherche et Développement (DC-RD, ex-CRD) qui nous a accueilli dans son unité, pour sa confiance, son attention, et ses bons conseils durant la réalisation de ce modeste mémoire.

Nous voudrions aussi témoigner notre profonde reconnaissance à M. ALLALA Fawzi, Docteur et Maitre-assistant à l'Université des Sciences et de la Technologie Houari Boumediene pour son aide et son orientation pour réaliser l'étude *in silico* de ce travail.

À M. BENMOULOU Abdelouafi de nous avoir honoré d'accepter avec grande amabilité de présider notre jury de PFE.

À M. BOUDJEMA Khaled d'avoir accepté avec gratitude et sympathie d'examiner notre travail.

Afin de n'oublier personne, nos vifs remerciements s'adressent à tous ceux qui nous ont aidés à la réalisation de ce modeste mémoire.

## Dédicace

*Je dédie ce modeste travail en signe de reconnaissance et de respect à ceux qui m'ont tout donné sans rien attendre en retour,*

*À ceux qui m'ont encouragé et soutenu durant toutes mes années d'études :*

*À ma tendre Mère :*

*Tu représentes pour moi la source de tendresse et l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation le long de ces années.*

*À mon très cher Père :*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.*

*À mes adorables sœurs :*

*Pour leurs encouragements permanents et leur soutien moral, Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Je vous souhaite à tous une vie pleine de joie, succès et que la prospérité soit au rendez-vous. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procurez santé et bonheur.*

*À tout ma famille.*

*À mon binôme HASBELLAOUI Hamza.*

*À mes collègues de la promotion biochimie appliquée et tous mes amis.*

*Et à tout qui mon aidé de loin ou de près pour réaliser ce travail.*

***Boumediene***

# Dédicace

Je dédie ce travail qui est le fruit de plusieurs années d'étude à :

Mes chers parents que dieu les protège et prolonge leurs vies, je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance, sans qui, je n'en serais pas là aujourd'hui.

J'espère que votre bénédiction m'accompagnera pour toujours et que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés.

Ma chère grand-mère.

Mes adorables frères qui ont toujours été présents pour moi.

Ma cousine *Sihem* pour son aide et ces conseils.

Mes chers amis *Mahrez, Amer et Farid* pour leur encouragement permanent et leur soutien moral durant la réalisation de ce travail.

Mon binôme *OTMANI Boumediene* pour sa patience et sa compréhension tout au long de ce projet.

Je dédie particulièrement à tous mes oncles et tantes et tous mes proches.

Tous ceux qui ont pris place dans mon cœur et à tous ceux qui ont aidé de près ou de loin.

Et tous ceux que j'ai omis de citer.

Hamza

## Liste des abréviations

**OMS:** Organisation mondiale de la santé.

**BK:** Bacille de Koch.

**INF- $\gamma$ :** Interférent gamma.

**ADN:** Acide désoxyribonucléique.

**ARN:** Acide ribonucléique.

**Anti-MBG:** Anti-membrane basale glomérulaire.

**ARDS:** Acute respiratory distress syndrome.

**AINS:** Anti-inflammatoires non stéroïdiens.

**COX:** Cyclooxygénase.

**DC-RD:** Direction Centrale-Recherche et Développement.

**CRD:** Centre de Recherche et de Développement.

**DPPH :** 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl.

**GN:** Gélose nutritive.

**UFC:** Unité formant colonies.

**3D:** Structure tridimensionnelle.

**PDB:** Protéine data banque.

**TNF- $\alpha$ :** Tumor necrosis factors.

**TLR6:** Tol like réceptor 6.

## Liste des figures

<b>Figure 1</b>	La structure détaillée du coronavirus	<b>4</b>
<b>Figure 2</b>	Mécanisme d'action du coronavirus	<b>5</b>
<b>Figure 3</b>	Mode d'action des corticoïdes	<b>8</b>
<b>Figure 4</b>	Mode d'action des antibiotiques	<b>11</b>
<b>Figure 5</b>	Différentes parties de <i>Saussurea costus</i>	<b>12</b>
<b>Figure 6</b>	Les poudres des deux types de costus	<b>13</b>
<b>Figure 7</b>	La répartition de <i>Saussurea costus</i>	<b>17</b>
<b>Figure 8</b>	Divers types des lactones sesquiterpéniques présent dans le costus	<b>20</b>
<b>Figure 9</b>	La structure basique des flavonoïdes	<b>21</b>
<b>Figure 10</b>	La structure chimique d'un tannin hydrolysable	<b>23</b>
<b>Figure 11</b>	La structure d'un tannin condensé	<b>24</b>
<b>Figure 12</b>	La structure de coumarine	<b>24</b>
<b>Figure 13</b>	Les racines de <i>Saussurea costus</i> , la poudre de <i>Saussurea costus</i> , la poudre de <i>costus marin</i>	<b>29</b>
<b>Figure 14</b>	Schémas de montage d'extraction dans le Soxhlet	<b>30</b>
<b>Figure 15</b>	Schémas de montage d'évaporation de l'extrait de plante dans l'évaporateur rotatif.	<b>30</b>
<b>Figure 16</b>	Réduction du radical libre DPPH en DPPHH	<b>32</b>
<b>Figure 17</b>	Etapes du test de DPPH	<b>32</b>
<b>Figure 18</b>	Préparation des dilutions	<b>33</b>
<b>Figure 19</b>	La structure 3D de 6LU7 ; et structure 3D de ACE2	<b>36</b>
<b>Figure 20</b>	La structure cristalline du domaine TIR de TLR6	<b>38</b>
<b>Figure 21</b>	Les extraits obtenus avant et après évaporation	<b>41</b>
<b>Figure 22</b>	Pourcentage d'inhibition extrais méthanoliques des deux types de costus et de l'acide ascorbique	<b>43</b>
<b>Figure 23</b>	Activité antimicrobienne de l'extrait méthanolique de <i>Costus marin</i>	<b>74</b>
<b>Figure 24</b>	Activité antimicrobienne de l'extrait méthanolique de <i>Saussurea costus</i>	<b>74</b>

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1</b>	Comparaison des différents types d'hypersensibilité	<b>7</b>
<b>Tableau 2</b>	Certains glucocorticoïdes par voie orale	<b>70</b>
<b>Tableau 3</b>	Classification chimique des anti-inflammatoires non stéroïdiens	<b>71</b>
<b>Tableau 4</b>	Modes d'action de quelques antihistaminiques	<b>10</b>
<b>Tableau 5</b>	Action de l'histamine sur les tissus et les organes	<b>72</b>
<b>Tableau 6</b>	Mode d'action de principales classes d'antibiotiques	<b>73</b>
<b>Tableau 7</b>	Hiéarchie taxonomique de <i>Saussure costus</i>	<b>14</b>
<b>Tableau 8</b>	Différentes appellations de <i>Saussure costus</i>	<b>14</b>
<b>Tableau 9</b>	Utilisations traditionnelles de la racine de <i>Saussure costus</i>	<b>15</b>
<b>Tableau 10</b>	Composition chimiques d'huiles essentielles de <i>Saussure costus</i>	<b>17</b>
<b>Tableau 11</b>	Classification des terpènes	<b>18</b>
<b>Tableau 12</b>	Classification des flavonoïdes	<b>21</b>
<b>Tableau 13</b>	Les logiciels utilisés pour le Docking	<b>27</b>
<b>Tableau 14</b>	Les concentrations utilisées pour l'antibiogramme	<b>35</b>
<b>Tableau 15</b>	Estimation des niveaux de sensibilité des souches microbiennes	<b>35</b>
<b>Tableau 16</b>	Listes de molécules utilisées dans le docking moléculaire (Etude 1: COVID-19).	<b>37</b>
<b>Tableau 17</b>	Listes de molécules utilisées dans le docking moléculaire (Etude 2: Inflammation respiratoire).	<b>39</b>
<b>Tableau 18</b>	Résultats de rendement d'extraction	<b>41</b>
<b>Tableau 19</b>	Le diamètre d'inhibition des deux extraits méthanoliques du costus sur la croissance des souches microbiennes	<b>44</b>
<b>Tableau 20</b>	Résultats des scores entre les ligands-récepteurs et leurs interactions	<b>46</b>
<b>Tableau 21</b>	Les structures 3D des ligands avec le récepteur 6LU7 et leurs interactions	<b>47</b>
<b>Tableau 22</b>	Les structures 3D des ligands avec le récepteur ACE2 et leurs interactions	<b>51</b>
<b>Tableau 23</b>	Résultats des calculs des propriétés physicochimiques des ligands de <i>Saussurea costus</i> selon la règle de cinq de Lipinski	<b>54</b>
<b>Tableau 24</b>	Résultats des scores entre les ligands-récepteurs et leurs interactions	<b>56</b>
<b>Tableau 25</b>	La structure 3D du complexe et leurs interactions	<b>57</b>
<b>Tableau 26</b>	Résultats des calculs des propriétés physicochimiques des ligands de <i>Saussurea costus</i> selon la règle de cinq de Lipinski	<b>58</b>

## Sommaire

Introduction .....	1
--------------------	---

### Chapitre I: Synthèse bibliographique

I. Inflammation respiratoire.....	2
I.1. Infections respiratoires .....	2
I.1.1. Infections pulmonaires .....	2
I.1.1.1. Infection bactérienne.....	3
I.1.1.2. Infection Viral.....	3
I.1.1.3. Infection fongique.....	5
I.2. Maladies auto-immunes .....	6
I.3. Hypersensibilité .....	6
I.4. Envenimations scorpioniques.....	7
I.5. Traitement des inflammations pulmonaire.....	8
I.5.1. Les anti-inflammatoires.....	8
I.5.1.1. Anti-inflammatoires stéroïdiens.....	8
I.5.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens.....	9
I.5.2. Les antihistaminiques .....	9
I.5.3. Les antibiotiques .....	11
I.6. La plante étudiée : <i>Saussurea costus (lappa)</i> .....	11
I.6.1. Description botanique .....	11
I.6.2. Cycle biologique.....	13
I.6.3. Habitat et répartition géographique.....	13
I.6.4. Classification.....	13
I.6.5. Utilisation traditionnelle.....	14
I.6.6. Ethnobotanique.....	16
I.6.7. Composition chimique .....	17
I.6.7.1. Les terpènes.....	18
I.6.7.2. Les sesquiterpènes.....	19
I.6.7.3. Les flavonoïdes.....	20
I.6.7.4. Les tannins .....	23
I.6.7.5. Les coumarines.....	24
I.6.8. Donnée pharmacologique .....	24
I.6.8.1. Activité anti-inflammatoire.....	24
I.6.8.2. Activité antimicrobienne.....	25
I.6.8.3. Activité antiulcéreuse.....	25
I.6.8.4. Activité antiallergique.....	25
I.6.8.5. Activité antioxydante.....	25
I.6.8.6. Autres activités.....	25
I.6.9. Toxicité de la plante.....	26
I.7. Les outils utilisés pour les études <i>in silico</i> .....	26
I.7.1. Docking moléculaire.....	26
I.7.2. Fonction de score.....	26
I.7.3. Principaux logiciels utilisés pour le docking moléculaire.....	27
I.7.4. Les outils de docking.....	27
I.7.5. Les interactions protéine-ligand.....	27

I.7.6. La règle de cinq de Lipinski.....	28
--	----

## **Chapitre II: Matériel et méthodes**

II.1. Matériels biologique.....	29
II.1.1. Matériel végétal.....	29
II.2. Procédés d'extraction .....	29
II.3. Activité antioxydante.....	31
II.3.1. Piégeage du radicale libre DPPH.....	31
II.4. Activité antimicrobienne.....	34
II.4.1. Revivification des souches microbiennes.....	34
II.4.2. Préparation de l'inoculum.....	34
II.4.3. Ensemencement.....	34
II.4.4. Préparation des disques.....	34
II.4.5. Préparations des dilutions.....	34
II.4.6. Lecture des résultats .....	35
II.5. Docking moléculaire ( <i>in silico</i> ) .....	35
II.5.1. Covid-19.....	36
II.5.2. Inflammation respiratoire.....	38

## **Chapitre III: Résultats et discussion**

III.1. Procédés d'extraction.....	41
III.2. Activité antioxydant.....	42
III.3. Activité antimicrobienne.....	44
III.4. Docking moléculaire.....	45
III.4.1. Covid-19.....	45
III.4.2. Inflammation respiratoire.....	56

<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>60</b>
--	-----------

<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>61</b>
---	-----------

<b>Annexes.....</b>	<b>70</b>
---------------------	-----------

# *Introduction*

## Introduction

### **Introduction**

Les maladies de l'appareil respiratoires regroupent de multiples pathologies qui touchent les voies aériennes, y compris les voies nasales, les bronches et les poumons. Leurs gravité peuvent être aiguës ou d'évolution chronique (Labaki et Han, 2020).

Le système respiratoire est facilement sensible aux agents environnementaux, tels que les infections bactériennes, virales, infection par un champignon, le tabagisme et la pollution de l'air qui peuvent provoquer des maladies respiratoires (Gazzola, 2019). Selon l'OMS, en 2019 la pneumonie et d'autres infections des voies respiratoires inférieures composaient la catégorie la plus meurtrière de maladies transmissibles et elles se classaient au quatrième rang des causes de décès.

Avant l'introduction des médicaments chimiques, l'homme s'appuyait sur les propriétés curatives des plantes médicinales en raison de leurs attributs en tant que source importante de composés phytochimiques thérapeutiques pouvant conduire au développement de nouveaux médicaments (Ahvazi et al., 2012). Dans les pays en développement, 75 à 80 % de la population dépendent fortement de la médecine traditionnelle particulièrement des préparations à base de plantes médicinales locales aux traitements des affections des voies respiratoires (Mpondo et al., 2017).

*Saussurea costus* est l'une des plantes médicinales les plus utilisés dans plusieurs systèmes de médecine indigène pour le traitement de diverses affections tel que les problèmes respiratoires (Semwal et al., 2020), les différentes recherches ont démontrés la capacité de cette plante à présenter plusieurs activités pharmacologiques ce qui confirmant la justification de plusieurs de ses utilisations traditionnelles (Pandey et al., 2007).

Actuellement, les études *in silico* sont de plus en plus employées dans les stratégies de découverte et de concevoir de nouvelles molécules à visée thérapeutique. C'est dans ce but que s'inscrit notre travail qui consiste à évaluer les effets pharmacologiques de *Saussurea costus* sur l'appareil respiratoire.

Ce travail est structuré de façon classique en trois parties. La première partie du manuscrit est une étude bibliographique sur les inflammations respiratoires, y compris les infections pulmonaires, leurs types et leurs traitements médicaux, une synthèse sur la présentation du *Saussurea costus* sur le plan botanique et chimique ainsi que ces utilisations ethno-médicinales et leurs données pharmacologiques, et une autre synthèse sur les outils d'étude *in silico*. Une seconde partie expérimentale, qui décrit les démarches méthodologiques, en abordant les activités antioxydant et antimicrobienne des extraits de nos plantes, ainsi une étude *in silico* qui permette de simuler les interactions entre protéines et ligands utilisés dans ce travail. La troisième partie décrit les résultats expérimentaux et leur discussion. Enfin, une conclusion relatant l'essentielle des résultats, accompagnée de perspectives conclue notre manuscrit.

# *Chapitre I : Synthèse bibliographique*

## I. Inflammation respiratoire

La réponse inflammatoire peut être définie comme étant un phénomène physiologique impliqué dans la défense de l'organisme contre les agressions étrangères qui entraînent des dommages tissulaires (Weill et Batteux, 2003). Cette réponse est bénéfique en raison qu'elle met en mouvement une série d'événements capable de régénérer les zones endommagées par régénération de cellules parenchymateuses natives (Anderson, 1993).

L'inflammation est circonscrite par la présence de quatre principaux signes: l'œdème, la douleur (Tortora et Derrickson, 2018), la chaleur et la rougeur (Punchard et al., 2004).

En effet, les tissus réagissent presque toujours aux différentes attaques par l'inflammation, pour cela on distingue deux types d'inflammation :

- **Inflammation aigue:** c'est une réponse adaptative immédiate, entamée après une blessure qui déclenche des médiateurs solubles en favorisant la migration des cellules immunitaires (neutrophiles, macrophages) vers la zone lésée (Hannood et Nasuruddin, 2020). Leur développement est estimé de quelques minutes à quelques heures et dure généralement de quelques heures à quelques jours (Stevens et al., 2004).
- **Inflammation chronique:** elle peut demeurer de quelques mois à quelques années lorsque l'inflammation aigue n'apparaît pas (Hannood et Nasuruddin, 2020), elle est caractérisée par l'existence des lymphocytes, macrophages et les monocytes avec prolifération des vaisseaux sanguins (Anderson, 1993).

L'exposition aux agressions étrangères (allergènes, irritants, des agents pathogènes) peut mettre les organes en danger, essentiellement les poumons en provoquant par la suite une infection pulmonaire (broncho-pulmonaire) qui sont des infections respiratoires basses qui touchent n'importe quelle partie des poumons : les bronches (bronchites ou BPCO), le parenchyme (pneumonies et suppurations pulmonaires et pleuropulmonaire) ou les deux à la fois (broncho-pneumonie). Pour cette raison l'existence d'un équilibre entre l'inflammation et l'anti-inflammation est nécessaire pour l'homéostasie pulmonaire (Moldoveanu et al., 2009).

### I.1. Infections respiratoires

#### I.1.1. Infections pulmonaires

L'infection pulmonaire se définit comme toutes les maladies pouvant toucher des structures pulmonaires et leurs complications comme les bronches (bronchite aiguë) ou les alvéoles pulmonaires (pneumonie aiguë). La gravité d'une infection pulmonaire est très variable. Elle peut être bénigne ou au contraire, très grave, pouvant menacer le pronostic vital (Cardenas, 2019).

Les agents pathogènes atteignent généralement les poumons par inhalation de gouttelettes ou d'organismes en suspension dans le nasopharynx, par contamination sanguine du site infecté à l'extérieur du thorax ou par propagation directe du site infecté à la périphérie des poumons ou en raison d'un traumatisme pénétrant (Beigelman-Aubry et al., 2012).

Les infections pulmonaires causent plus de maladies que les menaces mieux connues pour la santé publique telles que le cancer, les crises cardiaques, les accidents vasculaires cérébraux, le VIH/sida, la tuberculose ou le paludisme (Mizgerd, 2006).

### **I.1.1.1. Infections bactériennes**

Une infection bactérienne est une prolifération d'une souche nocive de bactéries à l'intérieur du corps (Davis, 2020).

Alors que les infections peuvent être causées par des virus, des champignons, des parasites et des protozoaires, les organismes les plus courants à l'origine de maladies infectieuses sont les bactéries (Roberts et Buikstra, 2019), spécialement ce qui sont à Gram négatif (Vento et al., 2008).

Les maladies bactériennes humaines peuvent être regroupées selon leurs voies de transmission ou acquisition :

- Par voie aérienne
- Par contact direct
- Par système digestif
- Par des agents pathogènes dentaires
- Par Arthropodes

La plupart des maladies bactériennes aéroportées impliquent le système respiratoire. C'est le cas de la diphtérie, la maladie des légionnaires et la fièvre de Pontiac, la pneumonie à *Mycobacterium avium*-M. intracellulaire, la coqueluche, les maladies streptococciques, la tuberculose...etc. (Ngoua Meye Misso, 2013).

### **I.1.1.2. Infection viral**

Les virus sont des agents pathogènes qui peuvent provoquer une infection respiratoire haute (rhinite, laryngotrachéite) et basse (bronchite, bronchiolite et la pneumopathie) avec un pourcentage de 80%. Ces virus diffèrent entre eux selon la localisation de l'infection, l'âge et même la période de l'année (Leruez-Ville, 2007). Ils sont détectés par des tests de réaction en chaîne par polymérase (Martin et al., 2012).

Les infections virales des voies respiratoires sont très fréquentes grâce à la diminution de nombre des familles (virus influenza A, B et C, virus respiratoire syncytial A et B, rhinovirus, coronavirus ...etc.), mais le nombre des sérotypes responsables de l'infection sont illimité (Freytmuth et al., 1998).

La pénétration du virus dans la voie respiratoire induit une réponse de type Th1 dominé par la production des INF- $\gamma$ , les Th2 sont inefficace. Durant la deuxième infection la réponse sera rapide (TCD4+ et TCD8+ répond rapidement) grâce aux cellules LT mémoire (Moldoveanu et al., 2009).

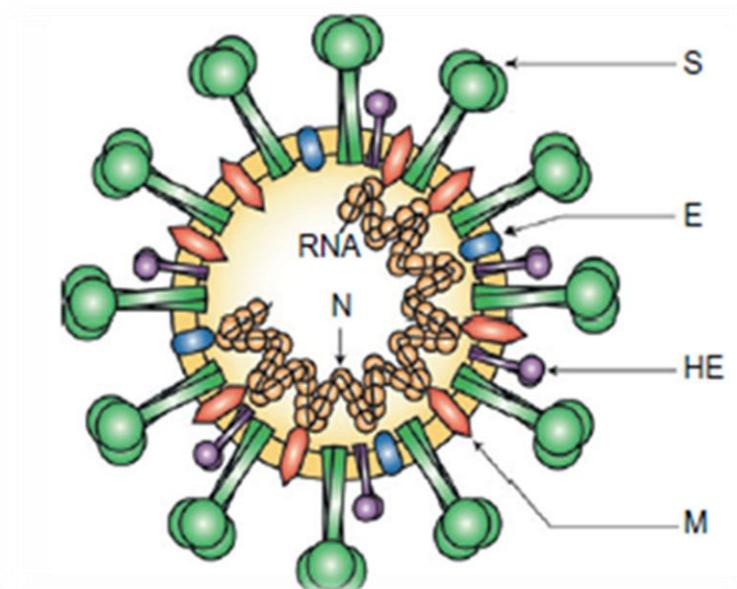
#### **❖ Corona virus (covid19)**

La pandémie du covid19 à commencer par l'apparition d'une pneumonie inconnue en chine en 2019, propagé par la suite dans tout le monde (Harapan et al., 2020).

Le coronavirus fait partie des virus à base d'ARN simple brin avec un sens positif, recouvert par une enveloppe contenant des protéines les plus important : la protéine de pointe S (trimère), protéine M (membranaire), protéine E (enveloppe) et la protéine nucléique N et aussi HE (hémagglutinine estérase), alignés sous forme des pointes qui lui confère l'aspect d'une couronne, subdiviser en quatre classes principales (alpha, bêta, delta et gamma coronavirus) (Casella et al., 2021).

Leur génome est caractérisé par la présence de sept gènes : ORF1a, ORF1b, S, OEF3, E, M, N dans le sens 5' - 3'. A peut être 2/3 du génome est couverte par ORF1a et ORF1b qui

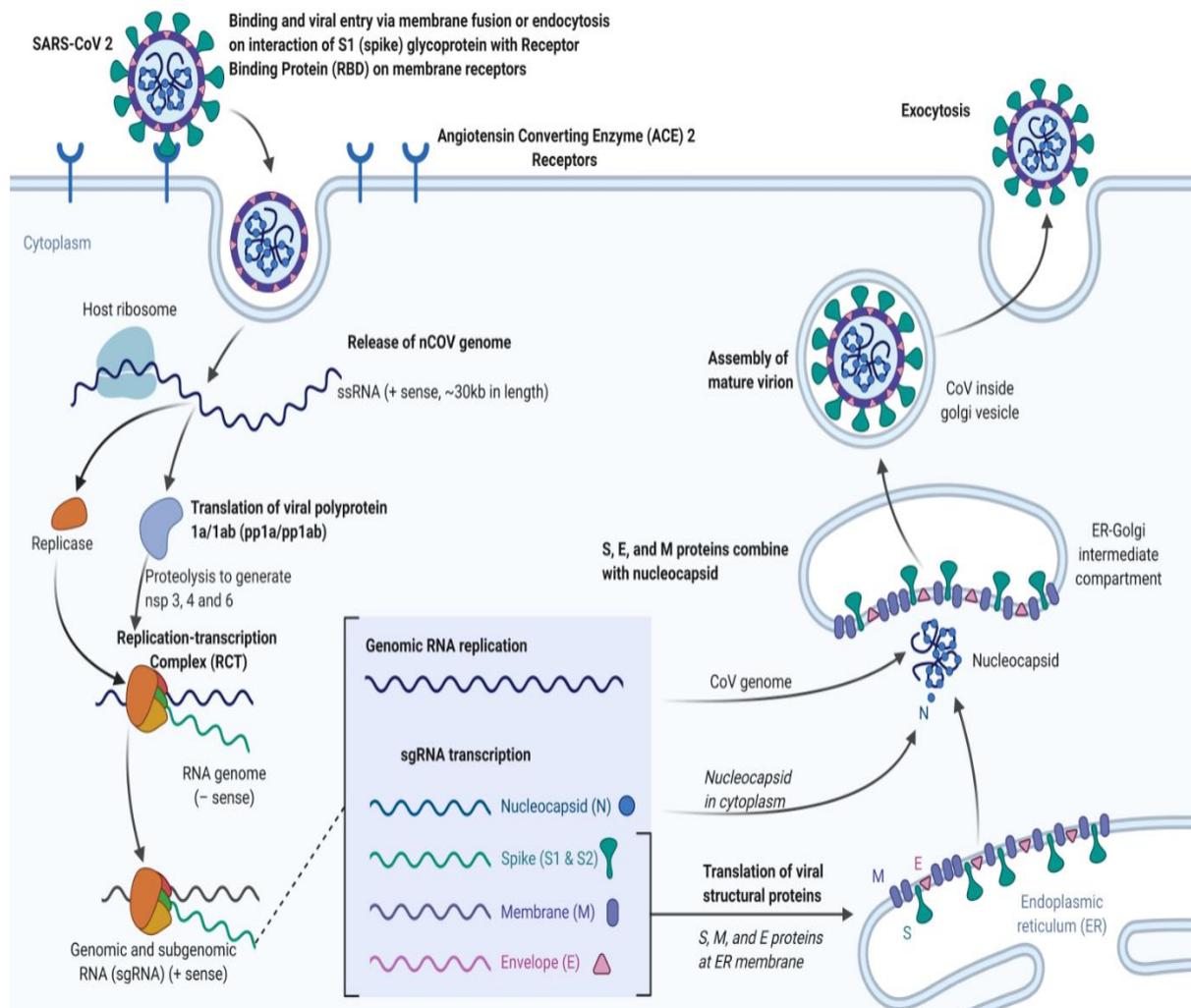
produisent des PP1a/b (polyprotéines ou protéines de réplicase), le traitement de ces derniers donne des NSP (non structural protéines) impliqué dans les fonctions viraux, le reste de génome code pour l'ARNm dans le but de produire les protéines structurales (Prajapat et al., 2020).



**Figure 1 :** La structure détaillée du coronavirus dont le S : protéine de pointe, E : enveloppe, M : protéine membranaire, N : protéine nucléique, HE : hémagglutinine estérase (Weiss et Leibowitz 2011).

La transmission de ce virus d'un homme à l'autre se fait généralement par des gouttelettes en suspension dans l'air et aussi lors d'un contact avec des surfaces contaminées. Les gens infectés par ce virus présentent des signes manifestes par une fièvre, toux, fatigue, une diarrhée et aussi une dyspnée (Kumar et al., 2020).

Le cycle de vie du coronavirus est le même par rapport aux autres virions, la différence est dans la composition et le mécanisme d'infection. La pénétration du virus dans la cellule hôte nécessite la fixation de la protéine S au récepteur ACE2 qui favorise la libération du génome et de l'ARN viral dans le cytoplasme de la cellule, suivie d'une traduction des protéines structurales et non structurales (NSP). Ces derniers sont synthétisés sous l'action des cadres de lecture ouverts ou ORF (Open reading frame): ORF1a/ ORF1b qui produisent des protéines de réplicase (PP1a et PP1b) qui participent au complexe de la transcription et la traduction. Le résultat de la traduction va se lier avec la protéine N et forme ainsi un complexe ribonucléoprotéique (RNP) accompagné par un assemblage et un bourgeonnement dans l'ERGIC, en outre les protéines synthétisées (S, M, E) s'enfoncent dans ce complexe pour former l'enveloppe des virions. Enfin les virions matures vont se fixer à l'intérieur de la membrane plasmique et libérer par exocytose (figure 2) (Prajapat et al., 2020).



**Figure 2 :** Mécanisme d'action du coronavirus ; ACE2 : angiotensine converting enzyme ; l'ERGIC : Endoplasmic Réticulum Golgi Intermédiate Compartment (Cascella et al., 2021).

La radiographie thoracique des patients infectés par le virus a montré l'existence d'une infection dans les deux lobes de poumons (2/3 des patients) mais presque la moitié des patients avaient au moins cinq lobes touchés (He et al., 2020).

### I.1.1.3. Infection fongiques :

Les infections fongiques sont le type d'infection opportuniste le plus courant avec un pourcentage de 37%. Ils sont souvent observés chez les patients immunodéprimés, en échec thérapeutique ou chez les patients non adhérents, ce sont des bons signes d'immunodéficience sévère (Denis et Lortholary, 2013).

Ce type d'infection est induit soit par la transmission par le greffon lors d'une transplantation d'organe (envisager comme une complication importante chez ces patients), par la transfusion sanguine ou bien acquise à partir de l'environnement (Barsoum, 2006). Cette infection cause divers maladies la plus souvent la pneumocystose pulmonaire (Denis et Lortholary, 2013).

## I.2. Maladies auto-immunes

Les maladies auto-immunes sont des maladies chroniques causées par la perte de tolérance immunitaire aux auto-antigènes et représentent un groupe de maladies hétérogènes qui affectent des organes cibles spécifiques dont l'antigène cible est situé dans un tissu ou dans une cellule (maladies auto-immunes spécifiques d'organes), ou affectent des systèmes d'organes multiples dans lesquelles l'antigène cible est distribué dans différents organes ou tissus de l'organisme (maladies auto-immunes systémiques)(Anaya, 2012).

Une maladie auto-immune se caractérise par un état inflammatoire et des dommages cellulaires et tissulaires parfois graves (Muller, 2017). Elle peut être définie par l'activation du système immunitaire du patient contre ses propres antigènes. Il existe des autoantigènes chez tous les individus, présentés en permanence par les différentes cellules de l'organisme, des lymphocytes T auto réactifs et des autoanticorps qui reconnaissent les autoantigènes ; cependant la plupart des gens ne développent pas de maladie auto-immune. Pour qu'une maladie auto-immune apparaisse, elle nécessite également une rupture de tolérance immunitaire. Cette tolérance repose sur un mécanisme central au niveau du thymus (lymphocyte T) et de la moelle osseuse (lymphocyte B) et sur des mécanismes périphériques (Bonnotte, 2004).

Les lymphocytes T et B auto réactifs activés provoqueront la destruction des propres composants de l'individu par divers mécanismes:

- Soit directement par les lymphocytes T cytotoxiques,
- Soit par le dépôt d'anticorps pour activer le système du complément,
- Soit par l'activation indirecte d'autres cellules impliquées dans la réponse inflammatoire (Bonnotte, 2004).

## I.3. Hypersensibilité

L'hypersensibilité est un terme général utilisé pour décrire une réponse immunitaire excessive et/ou pathogène à des antigènes étrangers ou auto-antigènes (Dispenza, 2019). Le terme est souvent utilisé comme synonyme d'allergie qui décrit un état de réactivité altérée à un antigène (Cruse et Lewis, 1999). Les réactions d'hypersensibilité sont des réactions de l'immunité spécifique dirigées contre des antigènes à l'origine de lésions cellulaires ou de réactions inflammatoires (Addy, 2002).

L'hypersensibilité a été divisée en catégories selon qu'elle peut être transférée passivement par des anticorps ou par des cellules lymphoïdes spécifiquement immunitaires. Coombs et Gell ont classés les réactions d'hypersensibilité en quatre types I à III sont liés aux anticorps alors que la réaction de type IV est cellulaire :

- L'hypersensibilité à médiation par les immunoglobulines (immédiates) comme types I, II et III,
- l'hypersensibilité à médiation cellulaire lymphoïde (type retardé) ou bien immunité à médiation cellulaire comme réaction de type IV (Cruse et Lewis, 1999).

**Tableau 1** : Comparaison des différents types d'hypersensibilité (Dispenza, 2019; WAKIT, 2008).

Types	Type I	Type II	Type III	Type IV
Caractéristiques	Anaphylactique (atopique avec anticorps circulants)	Cytotoxique	Complexes immuns	Retardée
Anticorps	IgE	IgG, IgM	IgG, IgM	Aucun
Antigène	Exogène	Surface cellulaire	Soluble	Tissus, organes
Transférée par	Anticorps	Anticorps	Anticorps	Cellules T
Exemple	Asthme	Maladie de Goodpasture	Lupus érythémateux disséminé	Test à la tuberculine

#### I.4. Envenimation scorpionique

L'envenimation scorpionique est un problème de santé publique courant dans le monde y compris le Moyen-Orient, l'Afrique du nord, l'Amérique latine et l'Inde (Bosnak et al., 2009).

L'injection du venin, a la capacité d'activer les cellules inflammatoires ainsi que la sécrétion des neuromusculaires provoquant par la suite une insuffisance respiratoire et des manifestations cardiovasculaires conduisant à la mort des victimes (Ghalim et al., 2000).

Les spectres cliniques de cette infection sont variables et polymorphes, elles sont différentes d'une espèce à l'autre selon la qualité du venin injecté (gravité de l'envenimation) (Trop, 2008), ce qui permet de classer les patients en 3 classes différentes (Hamouda et Salah, 2010):

- Classe 1 : envenimation bénigne, représente 90 à 95% des cas. Les patients ont des signes locorégionaux (des douleurs).
- Classe 2 : envenimation modérée, représente 5 à 10% des cas, en plus que des signes locorégionaux on trouve des signes généraux comme vomissement, ballonnement abdominal, perturbation de la pression artérielle, extrémités froides etc.
- Classe 3 : présente 1 à 2% des cas, c'est un empoisonnement grave représenté par un choc cardiogénique, coma, des convulsions et un œdème du poumon, en plus des signes locorégionaux et généraux.

## I.5. Traitement de l'infection pulmonaire

### I.5.1. Les anti-inflammatoires

#### I.5.1.1. Les anti-inflammatoires stéroïdiennes

Les anti-inflammatoires stéroïdiens appelés également corticoïdes, corticostéroïdes ou glucocorticoïdes sont des substances analogues de la cortisone. Ils sont sécrétés par la glande surrénale pour la régulation des mécanismes physiologiques, immunitaires et métaboliques (Muster, 2005). Leur absorption digestive est de 80%. On peut les classer en deux groupes :

- Glucocorticoïdes naturelles (cortisone, hydrocortisone) utilisés dans le traitement alternatif de l'insuffisance surrénale, en revanche, l'hémisuccinate d'hydrocortisone a un effet rapide et ne doit donc être utilisé qu'en cas d'urgence,
- Les glucocorticoïdes de synthèse ont une activité accrue afin de permettre une meilleure action anti-inflammatoire et de réduire leurs effets minéralocorticoïdes (Pillon, 2011).

Au sein d'une inflammation il y a présence de diverses molécules comme les cytokines, deux d'entre elles les interleukines 1 (IL-1) et le TNF- $\alpha$  qui ont un rôle dans le déroulement de l'inflammation. Par leur action, les cellules vont sécréter des médiateurs lipidiques (prostaglandines, radicaux libres, enzymes protéolytiques etc.) responsables des signes de l'inflammation (Aigrain et Burtin, 1995). Pour diminuer cet effet les corticoïdes (glucocorticoïdes) réagissent comme des inhibiteurs de la transcription des gènes qui code pour les cytokines pro-inflammatoires, leur fixation sur des récepteurs cytosoliques va exercer un effet sur des régions distinctes de l'ADN (GER). De plus ils augmentent la synthèse d'I-KB qui vont se lier avec le NF-KB et le rend inactif dans le cytoplasme de la cellule. Ce dernier va migrer vers le noyau en induisant ainsi une transcription des cytokines pro-inflammatoires (une diminution de l'activité des macrophages et les neutrophiles). En effet, ces glucocorticoïdes vont aussi stimuler la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes en inhibant l'activité de la phospholipase A2 (Mekinian et al., 2010).

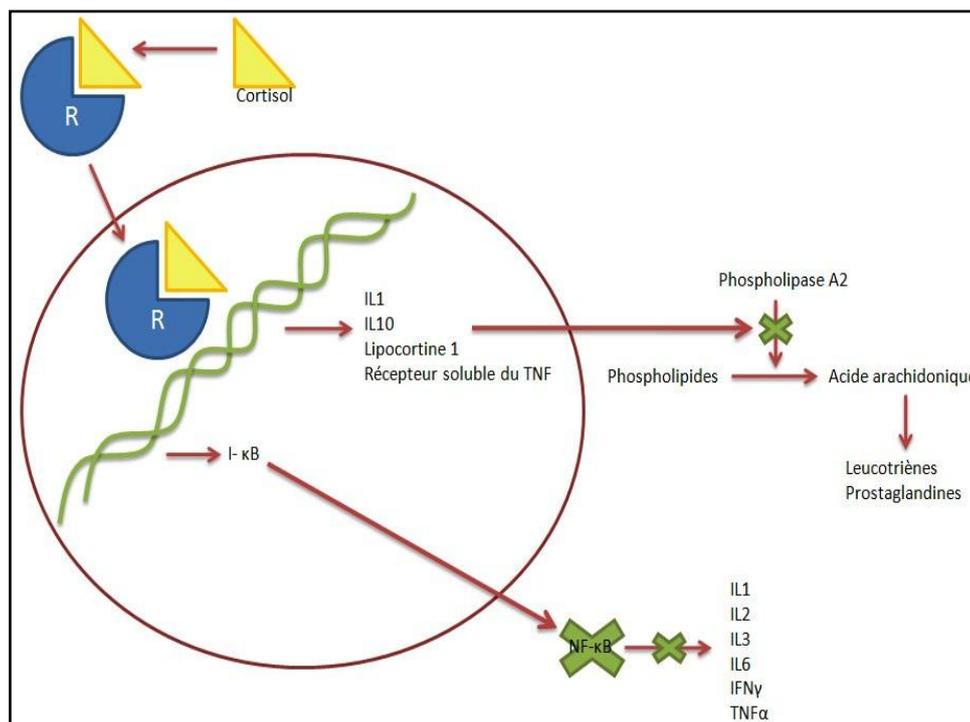


Figure 3: Mode d'action des corticoïdes (Annane, 2010)

Depuis plus de vingt ans, un traitement prolongé des corticoïdes comme immunodépresseurs a confirmé son efficacité sur les maladies infectieuses chez l'homme comme la fièvre typhoïde, la salpingite aiguë non tuberculeuse et la pneumonie à pneumocoques (Klastersky, 1972).

Pour les différentes classes des glucocorticoïdes voir le tableau 2, partie annexes (Muster, 2005).

### **I.5.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) constituent une classe thérapeutiques précieuses qui sont largement prescrits et représentent un fardeau économique important pour la santé (Jones, 2001) en raison de leurs activités anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique (Muster, 2005).

Ils sont parmi les agents thérapeutiques les plus utilisés. Pris seuls ou en combinaison avec d'autres classes de médicaments, ils sont des médicaments symptomatiques actifs sur les états douloureux à court et à long terme et sur une gamme de troubles musculosquelettiques (McGettigan et Henry, 2013).

Les AINS affectent la voie de l'acide arachidonique, leurs principaux mécanismes d'action est l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX), qui est un enzyme responsable de la biosynthèse des prostaglandines et du thromboxane (Bacchi et al., 2012).

En bloquant l'action des Cox, les AINS entraînent une baisse des quantités de prostaglandines et de thromboxane, ce qui entraîne une diminution des effets de l'inflammation.

Il existe au moins deux isoformes de la COX; COX-1 constitutive et COX-2 inductible (A. Khan et al., 2002). Les produits de la COX-1 sont impliqués dans la protection de la muqueuse gastro-intestinale par la synthèse de prostaglandines E2 (PGE2), à l'activité plaquettaire ou à la régulation et maintien du flux sanguin local par la synthèse de thromboxane A2 (TXA2) ou de prostacyclines (Chioloro et al., 2000).

COX-2 est responsable de la production des prostaglandines régulant les mécanismes de la douleur et de l'inflammation (Leclercq et Malaise, 2004).

Pour la classification des AINS voir le tableau 3, partie annexes (Pipet et al., 2012).

### **I.5.2. Les antihistaminiques**

L'histamine ou  $\beta$ -imidazolethylamine c'est une monoamine naturelle qui se trouve dans le monde végétal et animal. Elle est issue à partir de l'histidine sous l'effet de l'histidine décarboxylase dont le cofacteur est la vitamine B6 (phosphate de pyridoxal).

Elle est sécrétée et excrétée par les mastocytes et les polynucléaires basophiles. Elle est libérée grâce à des mécanismes immunologiques et non immunologiques après la fixation des IgE dépendante sur les récepteurs (Dutau et al., 2001). Cette monoamine présente quatre types de récepteurs, récepteurs H1 fixés sur les vaisseaux et aussi peuvent être postsynaptiques. Récepteurs H2 délimités sur les cellules dendritiques, récepteurs H3 présynaptiques et les récepteurs H4 qui sont nouvellement découverts (Vigan, 2004).

Les antihistaminiques sont des substances qui agissent sur les récepteurs d'une manière compétitive (anti-H1 de première génération qu'ils se fixent sur le même endroit que l'histamine provoquant un effet anticholinergique) ou bien d'une façon non compétitive

(anti-H1 de deuxième génération qui ne passent pas la barrière méningée) pour exercer les effets suivants :

- Inhibé la libération de l'histamine telle que les  $\beta$ -stimulants.
- Inhibé la synthèse de l'histamine comme la tritoqualine (hypostamine), l'oxatomide (tinsset).
- Inhibé la possibilité d'action de l'histamine par les antagonistes<sup>1</sup> (anti-H1 qu'ils ont un rôle préventif que curatif c'est-à-dire ils se fixent sur les récepteurs H1 de l'histamine sans les activés et les anti-H2 qu'ils ont un effet antisécrétoire dans les cellules gastriques (Vigan, 2004).

Ces monoamines ont des propriétés pharmacologiques diverses, en agissant d'une manière compétitif sur les récepteurs histaminergiques de type1 en les rend inactif lors d'une crise d'asthme et les réactions allergiques, concernant la peau ils inhibent la triade de Lewis (papule, érythème, prurit) en outre ils inhibent la bronchospasme lors de l'inhalation de l'histamine (Dutau et al., 2001). Ils sont aussi impliqués dans la rhinite (Demoly et Bousquet, 2003) et dans la pris en charge des urticaires (Vigan, 2004).

**Tableau 4:** modes d'action de quelques antihistaminiques (Dutau et al., 2001).

Antihistaminiques	Modes d'action
Kétotifène	- Stabilisateur membranaire et anti-PAF acéther
Cétirizine	- inhibe l'afflux d'éosinophiles et la libération tardive de l'histamine - diminue la libération des molécules d'adhésion (ICAM-1) - réduit l'hyperactivité bronchique à l'histamine etc.
Loratadine	- inhibe la libération de certain prostaglandines (PGD2) et les leucotriènes (LTC4) - diminue l'afflux calcique dans les mastocytes
Féxofénadine	- réduire l'expression de l'ICAM-1 et la libération partielle de l'ICAM-1 soluble des cellules épithéliales et les fibroblastes

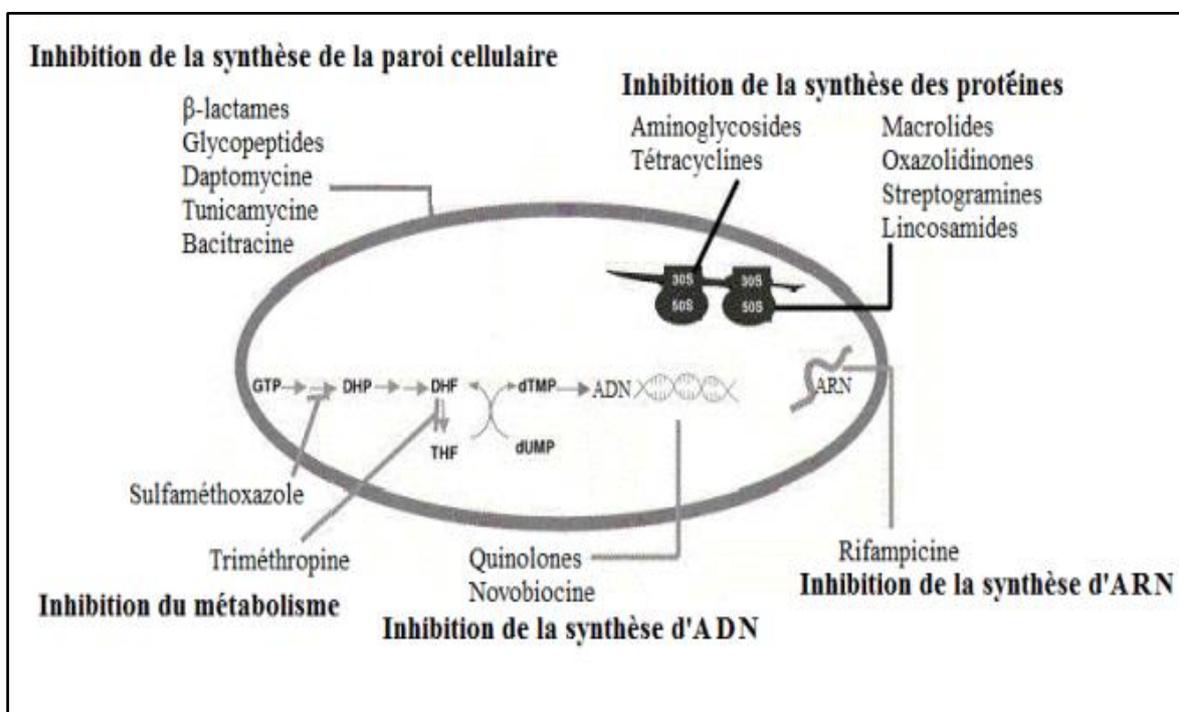
Pour l'action de l'histamine sur les tissus et les organes voir le tableau 5, partie annexes (Dutau et al., 2001).

<sup>1</sup>Antagoniste : est une substance qui bloque le récepteur en se fixant soit au niveau du site d'action de la substance endogène (compétitif), soit au niveau d'un site différent (non compétitif).

### I.5.3. Les antibiotiques

Un antibiotique se définit comme une substance chimique produite par un microorganisme (le plus souvent un champignon) et capable de détruire ou d'empêcher la croissance des autres microorganismes. Dans le premier cas, on parle d'antibiotique bactéricide et dans le second cas d'antibiotiques bactériostatique. On parle d'antiseptique lorsqu'une substance à usage externe, utilisée pour tuer la bactérie par contact dans les soins donnés (Mazri, 2015).

Les antibiotiques constituent une ligne de défense cruciale contre les infections bactériennes (Dantas et al., 2008), pour les infections respiratoires ils sont généralement administrés par voie orale, les  $\beta$ -lactamines étant souvent les médicaments de premier choix (Cookson et al., 2018). Le mécanisme d'action de la plupart d'antibiotiques est soit par inhibition de la paroi cellulaire bactérienne, soit par synthèse protéique. Les exceptions sont les quinolones qui inhibent la synthèse de l'ADN et les sulfamides qui inhibent la synthèse des métabolites utilisés pour la synthèse de l'ADN (Singh et Barrett, 2006).



**Figure 4 :** Mode d'action des antibiotiques (DHP : dihydroptéroate ; DHF : dihydrofolate ; THF : tétrahydrofolate) (Singh et Barrett, 2006).

Pour le mode d'action des principales classes d'antibiotiques voir le tableau 6, partie annexes, (Guinoiseau, 2010).

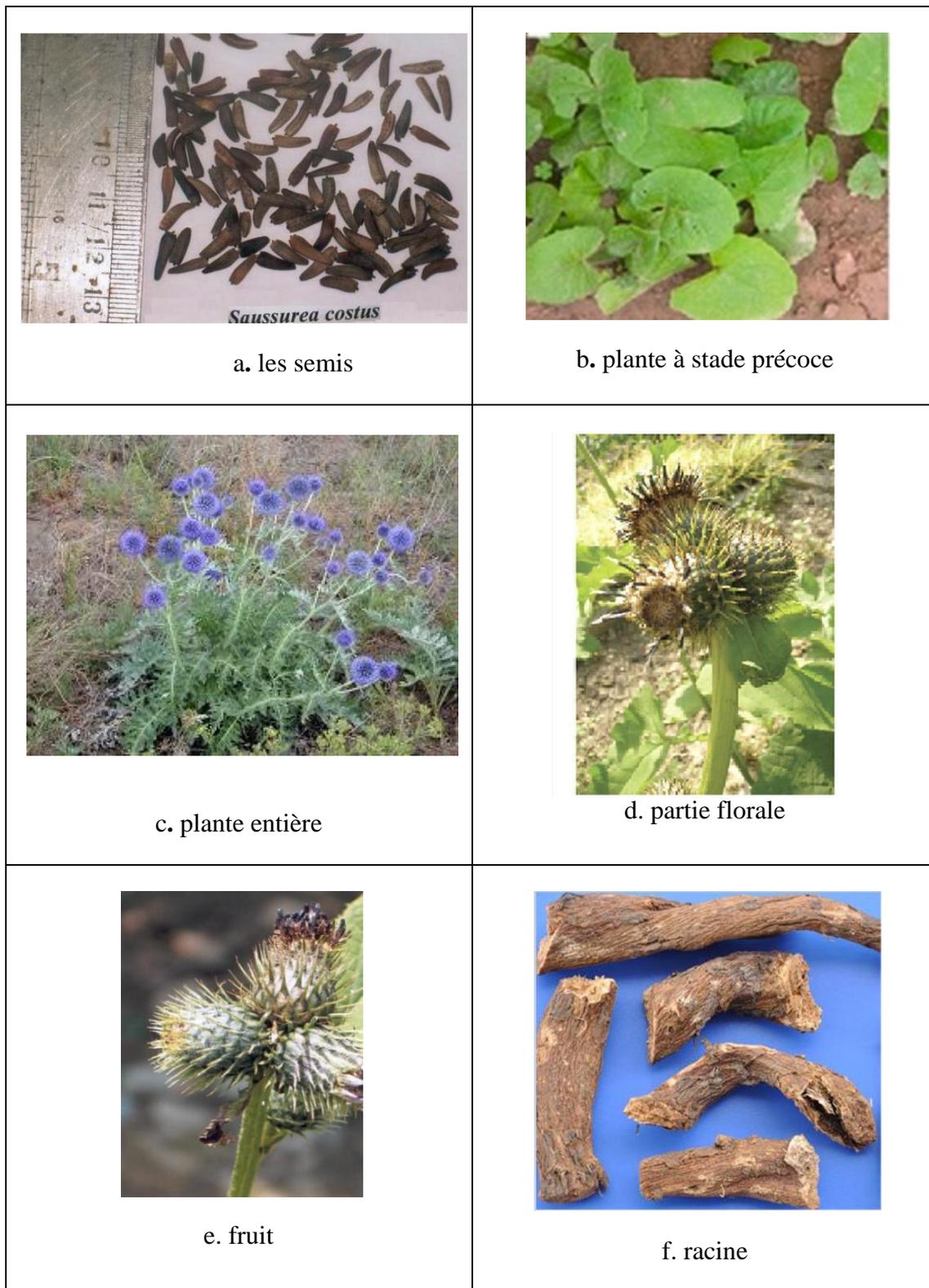
## I.6. *Saussurea costus* (lappa)

### I.6.1. Description botanique

*Saussurea costus* appelée également *Saussurea lappa* ou *Costus indien* (Kuniyal et al., 2015) est une plante herbacée vivace, dressée et forte, couverte de poils courts et mous, se présentant sous forme d'une tige qui atteint de 1 à 2 m de haute (Semwal et al., 2020).

Les feuilles à la base sont grandes de 0,5 à 1,25 m., membraneuses, irrégulièrement dentées, rugueuses de la surface supérieure, lisses par le dessous et auriculées à la base (Nadda et al., 2020). Les fleurs sont violet bleuâtre foncé à noir colorés disposés en

groupes axillaires et terminaux, forment des capitules qui sont sans tige, durs et de forme ronde de 3 à 5 cm de diamètre (Madhuri et al., 2012). Les fruits sont courbés et en coupe, environ 3 mm de long et contiennent des poils sur eux (Pandey et al., 2007). Les racines sont de couleur brun foncé à grisâtre, dures et atteignent une longueur jusqu'à 40 cm (Kamalpreet et al., 2019).



**Figure 5:** différentes parties de *Saussurea costus* (Butola et Samant, 2006; Tejaswi, 2018; Zahara et al., 2014).

Le costus est largement reconnue pour ses nombreux bienfaits pour la santé, et il se décline en deux types (Al Zamil, 2019)

- Le *Costus indien* : qui est noir ou brun foncé, et a un goût amer.
- Le *Costus marin* : qui est la tranche blanche. Comme il est de couleur blanche, il est moins chaud que le costus de couleur sombre et a un goût sucré, et il s'appelait marin parce que les Arabes l'avaient amené par mer depuis l'Inde.



**Figure 6** : Les poudres des deux types de costus (a: *Saussurea costus* ou *Costus indien* avec une couleur foncé, b: *Costus marin* avec une couleur clair) (Photographie originale, 2021)

### I.6.2. Cycle biologique

*Saussurea costus* est une plante herbacée vivace, fleurit pendant les mois d'été de juin à août et fructifie ensuite d'août à septembre (Palme, 2015).

### I.6.3. Habitat et répartition géographique

*Saussurea costus* est une plante vivace d'origine de l'Inde, du Pakistan et de la Chine. Elle pousse sur les régions de l'Himalaya à 2500-3500 m d'altitude (Rao et al., 2013).

En Inde, elle est endémique dans les régions subalpines du Jammu-et-Cachemire, de l'Himachal Pradesh et de l'Uttaranchal, d'une altitude de 3200 à 3800 m (Pandey et al., 2007).

### I.6.4. Classification

*Saussurea costus (lappa)* appartient à la famille des astéracées. C'est la plus grande famille de dicotylédones, comprenant 950 genres et 20 000 espèces, dont 697 espèces sont présentes en Inde. Les astéracées sont abondantes et réparties dans le monde entier dans les régions tropicales, arctiques froides ou alpines (Khan et al., 2013).

**Tableau 7** : Hiérarchie taxonomique de *Saussurea costus (lappa)*, (Zahara, Tabassum et al. 2014).

Règne	Plantae
Sous-règne	Viridiplantae
Division	Tracheophyta
Sous-division	Spermatophytina
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Asterales
Famille	Asteraceae
Genre	<i>Saussurea</i>
Espèce	<i>S. lappa</i> C.B. Clarke

Nombreux noms dans différentes parties du monde sont attribués au *Saussurea costus*:

**Tableau 8**: différentes appellations de *Saussurea costus (lappa)* (Kamalpreet et al., 2019).

Langues	Noms
Arabe	Quist
Chinois	Mu Xiang;
Anglais	Costus
Français	Costus elegant;
Allemand	Practigekostwurz;
Hindi	Kot, Kur, Kut, Kust, Pachak
Cachemire	Kuth, Chob-i-Kud, Post khai
Persan	Qust
Ourdou	Qust

### I.6.5. Utilisation traditionnel

La médecine arabe et la médecine prophétique connaissaient le traitement avec de nombreux types d'herbes médicinales, dont parmi la plus importante était le costus.

Dans l'Islam, le prophète Muhammad (ﷺ) nous a conseillé d'utiliser le *Costus indien* comme médicament contre de nombreuses maladies, et l'a fait parmi les plantes médicinales importantes, où il a dit:

"إِنَّ أَفْضَلَ مَا تَدَاوَيْتُمْ بِهِ الْحِجَامَةُ، وَالْفَسْطُ الْبَحْرِيُّ، وَلَا تَعْدَبُوا صِبْيَانَكُمْ بِالْعَمَزِ" رواه أنس ابن مالك (صحيح مسلم ص 1577)

"Le meilleur de ce que vous êtes traité est la ventouse et le costus marin". Rapporté par Anas ibn Malik (Sahih Muslim p 1577)

Et il a également dit :

"عَلَيْكُمْ بِهَذَا الْعُودِ الْهِنْدِيِّ ، فَإِنَّ فِيهِ سَبْعَةَ أَشْفِيَةٍ: يُسْتَعَطُّ بِهِ مِنَ الْعُذْرَةِ ، وَيُدَدُّ بِهِ مِنْ ذَاتِ الْجَنْبِ " رواه البخاري (صحيح البخاري ص 5692)

"Traitez avec l'encens indien, car il guérit sept maladies; il doit être reniflé par celui qui a des problèmes de gorge, et être mis dans un côté de la bouche de celui qui souffre de pleurésie "Rapporté par Al-Bukhari (SahihAl-Bukhari p 5692)

Le *Costus indien* contient beaucoup de substances thérapeutiques antiseptiques qui guérissent de nombreuses maladies, il protège contre les maladies respiratoires générales, telles que l'inflammation des amygdales, l'asthme, le rhume, de la gorge, du pharynx, et la tuberculose...etc.(Al Zamil, 2019).

L'utilisation des racines du *Saussurea costus* est très populaire en médecine traditionnelle indienne, chinoise et ayurvédique, sa consommation est surtout faite quand il est sous forme de poudre.

**Tableau 9** : Utilisations traditionnelles de la racine de *Saussurea costus* (Amara et al., 2017)

Partie de la plante de <i>costus</i>	Utilisations médicinales	Méthode d'application
Poudre de racine	Maux d'estomac	La poudre de racine se pris avec de l'eau.  La décoction des racines.  La poudre de racine est chauffée dans l'huile de moutarde et sa pâte est appliquée pour l'estomac.
Racine	Maux de tête	L'huile de costus est chauffée avec des racines est appliqué au niveau des maux.
Poudre de racine	Toux et rhume	La poudre de racine est prise avec de l'eau tiède.
Racine	Infection de la gorge	La racine est mâchée
Poudre de racine	Mal de dos et douleur	La poudre de racine se prend avec du lait/de la

	thoracique	décoction.  Huile chauffée avec de la poudre de racine et massée sur la zone touchée.
Racine	Rhumatismes et douleurs au niveau se des articulations	La poudre de racine est chauffée dans du ghee/beurre et prise avec du lait. Le ghee/beurre est frotté sur la zone touchée et bandé.
Poudre de racine	Miction peu abondante	Le jaggery (sucre non raffiné) est mélangé dans la décoction de poudre de racine qui est ensuite prise.  La pâte de poudre de la racine est appliquée sur l'estomac sous le nombril.
Poudre de racine	Éruptions cutanées formées après une piqûre d'insecte	La poudre de racine est grillée dans du beurre puis appliquée sur la zone touchée.
Racine	Épuisement	Des morceaux de racine sont brûlés et la fumée inhalée
Poudre de racine	L'éclat et croissance des cheveux	L'huile de moutarde est chauffée avec de la poudre de racine et utilisée comme application topique sur les cheveux
Poudre de racine	Pustules	La poudre de racine fine est essuyée sur la plaie.
Poudre de racine	Faiblesse générale	Poudre de racine prise avec du lait de vache.

### I.6.6. Ethnobotanique

*Saussurea costus* est utilisé par plusieurs peuples et tribus ethniques du nord de l'Inde comme un médicament unique ou bien associé à d'autres médicaments grâce à son effet antispasmodique. De plus les différentes préparations de cette plante sont efficaces pour la goutte, l'érysipèle et favorise la spermatogénèse.

En outre les racines de cette plantes sont utilisées dans la médecine ayurvédique pour se guérir de diverses affections (le rhume, lèpre, maux des dents, maux d'estomac etc.) et même dans la médecine tibétaine contre l'inflammation chronique des poumons, si pour cela cette plante est considéré comme un ingrédient important dans la médecine indienne ( Pandey et al., 2007).



**Figure 7** : la répartition de *Saussurea costus*. (1: Jammu Cachemire; 2: Himachal Pradesh; 3: Uttaranchal) (Pandey, et al., 2007).

### I.6.7. Composition chimique

Les études sur les ingrédients chimiques de *Saussurea costus*(*lappa*) remontent aux années 1950, et de nombreux composés ont été découverts jusqu'à présent (Wei et al., 2014).

L'analyse GC-MS d'extrait éthanolique de *S. lappa* a montré les constituants chimiques de l'huiles essentielles, les données a démontré que l'extrait contenait 26 composants, dominés par déhydrocostus lactone, dihydrodehydrocostus lactone, oxyde de caryophyllène, saussurea lactone, costunolide et bêta-costol (El-Rahman et al., 2020).

**Tableau 10** : Composition chimiques d'huiles essentielles de *Saussurea costus*, d'après (El-Rahman et al., 2020).

Constituants	Quantité (%)
Déhydrocostus lactone	49,68%
Dihydrodehydrocostus lactone	16,34%
Oxyde de caryophyllène	11,03%
Saussurea lactone	4,16%

Costunolide	3,59%
Bêta-costol	2,74%

Les recherches sur la composition chimique des racines de *Saussurea costus* montrent la présence d'une large gamme de constituants biologiquement actifs qui ont été isolés, ils incluent: sesquiterpènes, flavonoïdes, lignanes, phytostérols alcaloïdes, terpènes anthraquinones, etc. (Singh et al., 2017).

Cependant les sesquiterpènes et les flavonoïdes sont les principaux constituants actifs qui sont principalement responsables de diverses activités (Hassan et Masoodi, 2020).

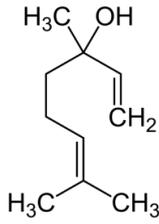
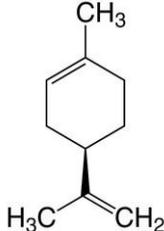
### I.6.7.1. Les terpènes

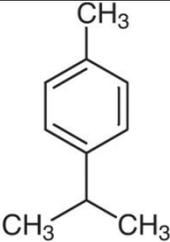
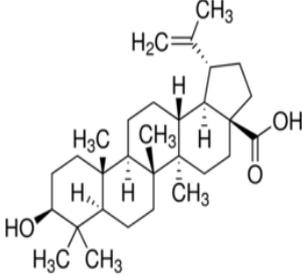
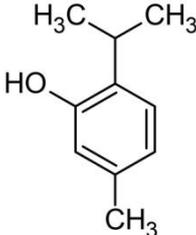
Les terpènes sont des hydrocarbures cycliques, insaturés, composés de 15000 à 20000 structures connues. Sont appelé aussi isoprénoïdes grâce au nombre de structures d'isoprènes et le nombre d'atomes de carbone qui les constitue.

Ces polyphénols ont un degré d'oxygène différent dans les groupes constitutifs relié au squelette d'isoprène (Wagner et Elmadfa, 2003).

Plusieurs études cliniques, précliniques et *invitro* ont m'entrer que ces composés phénoliques naturel ont un intérêt crucial dans divers domaines médicaux et pharmaceutique. La différence de ces composés sur le plant structural indique l'existence d'une variété des classes (monoterpène, triterpènes, sesquiterpène etc.) (Gwari et al., 2013; Ludwiczuk et al., 2017).

**Tableau 11:** Classification des terpènes (Ludwiczuk et al., 2017; Gwari et al., 2013).

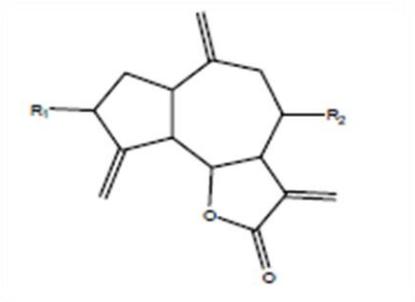
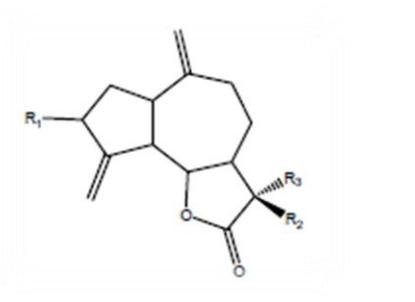
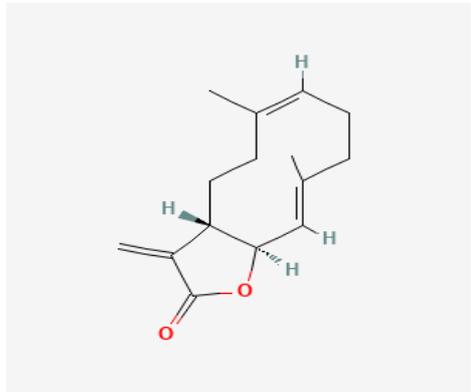
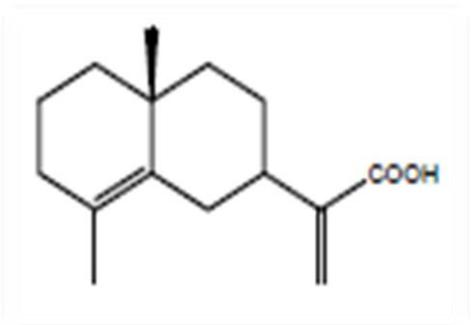
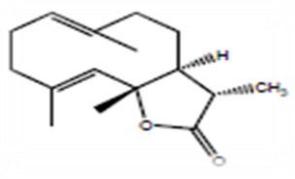
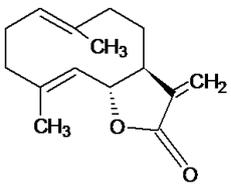
Composé	Formule chimique	Remarque	Exemple	Structure
<b>Monoterpène</b>	C <sub>10</sub> H <sub>16</sub>	* composé d'un squelette à 10 carbones (2 unités d'isoprènes).	Linalol (C <sub>10</sub> H <sub>18</sub> O)	
		* se divise en 3 sous-groupes (acyclique, monocyclique, bicyclique)	Limonène (C <sub>10</sub> H <sub>16</sub> )	

			p-cymene (C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> )	
<b>Triterpènes</b>	C <sub>30</sub> H <sub>46</sub>	<p>* sont des composés avec un squelette de 6 unités d'isoprènes</p> <p>*ont une structure complexe soit alcools, aldéhydes ou acides carboxylique</p> <p>*dérivés par la biosynthèse de l'hydrocarbure acyclique en C<sub>30</sub> (squalène)</p>	Acide bétulinique (C <sub>30</sub> H <sub>50</sub> O <sub>2</sub> )	
			Thymol (C <sub>10</sub> H <sub>14</sub> O)	

### I.6.7.2. Les sesquiterpènes

Les sesquiterpènes sont le groupe le plus diversifié des terpenoïdes incluent un squelette à 15 atomes de carbones. Leurs biosynthèse proviennent de trois unités d'isoprènes et sont produit à partir du farnésyl pyrophosphate (FPP) dans le réticulum endoplasmique (RE), Ils sont représentés sous plusieurs formes (acycliques "farnesol", monocycliques "β-bisabolène", bicycliques "alantolactone" et tricyclique "Thujopsène") et dérivés à partir du farnesol qui est le précurseur de tous les sesquiterpènes. La diversification de structure et l'activité pharmacologique des sesquiterpènes rendent ces derniers d'un intérêt exceptionnel (Chadwick et al., 2013).

Les lactones sesquiterpéniques sont classées en trois principaux groupes : les germacrane, eudesmanes et guaines (Cordell, 1976; Ludwiczuk et al., 2017).

<b>1-Guaines</b>	
 <p>a-Dehydrocostus lactone</p>	 <p>b-Cyanopicrine</p>
<b>2-Eudesmanes</b>	
 <p>c-Costus lactone</p>	 <p>d-Acideisocostique</p>
<b>3-Germacrane</b>	
 <p>e-Dihydrocostunolide</p>	 <p>f-costunolide</p>

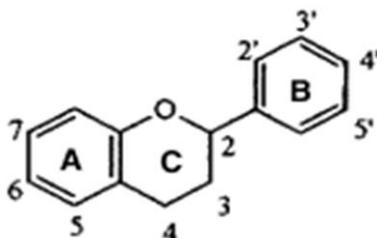
**Figure 8 :** divers types des lactones sesquiterpéniques présent dans le costus (Singh et al., 2017).

### I.6.7.3. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des produits naturels qui appartiennent à la classe des métabolites secondaires des végétaux. Ils ont une structure polyphénolique avec un faible poids moléculaire. Sont reconnus comme des pigments que l'on trouve dans toutes les parties des plantes les plus souvent la famille d'angiosperme (Panche et al., 2016). Ils sont présent

dans plusieurs aliments comme les fruits (genre citrus), les légumes, les boissons tel que la bière, le thé, le vin etc (Ghedira, 2005) et prennent le nom des «biomolécules fonctionnels» grâce à leurs effets antioxydant, anti-inflammatoire, anticancérogène et vasculaire (Karak, 2019).

Les flavonoïdes sont formés à partir des aminoacides aromatiques (phénylalanine, tyrosine et la malonate), et prennent leurs structures principales au noyau flavan qui est composé de 15 atomes de carbones déposés comme suite C6-C3-C6 marqué B et C (Karak, 2019).

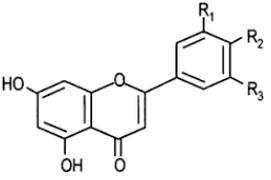
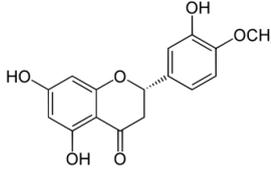
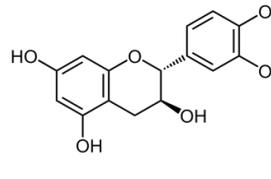
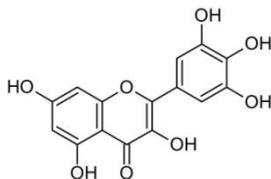


**Figure 9** : la structure basique des flavonoïdes (Erdman et al., 2007).

Le niveau d'oxydation et la substitution du cycle C donne les différentes classes des flavonoïdes, mais au sein d'une même classe ils se différencient par le niveau de substitution des cycles A et B (Pietta, 2000).

**Tableau 12** : classification des flavonoïdes (Panche et al., 2016).

Flavonoïdes	Remarque	Exemple	Structure	Resource
Isoflavones	-Le cycle B est lié en position 3 du cycle C	Génistéine Daidzéine		Huiles, bœufs, trèfle rouge, soja, fèves, pois chiches, arachides.
Anthocyanes	- cycle B lié en position 4 avec le cycle C - un squelette (4-phénylchromène) sans substitution du groupe hydroxyle situé en position 2	Péonidines Delphinidines Malvidines Cyanidines		Raisins, cerises, patate douce, plantes médicinales, noisettes et les fruits secs.

Flavones	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cycle B lié en position 2 avec le cycle C</li> <li>- double liaison entre la position 2 et 3</li> <li>- une cétone en position 4 du cycle C</li> </ul>	Lutéoline Apigénine Diosmétine Tricinine		Brocoli, poivron vert, persil, thym, carottes, huile d'olive, romarin, origan.
Flavanones	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cycle B lié en position 2 du cycle C</li> <li>- cycle C insaturé</li> <li>- double liaison entre les positions 2 et 3 saturée qui les différencie des avonoïdes</li> </ul>	Naringénine Abyssinones Eriodictyol Hespéridine		Raisins, grains des haricots verts, citron, orange.
Flavanols (catéchines) Ou bien (Flavan-3-ol)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- cycle B lié en position 2 du cycle C</li> <li>- pas de doubles liaisons entre les positions 2 et 3</li> </ul>	Théaflavine		Feuilles de thé, thé noire, thé oolong.
Flavonols	<ul style="list-style-type: none"> <li>- ont un groupe cétone</li> <li>- ont un groupe hydroxyle en position 3 du cycle C (peut être glycosylé)</li> </ul>	Quercétine Rutine Fisétine kaempférol myricétine		Thé vert, poivron rouge, pomme, pêche, fraise, oignons, concombre, raisin, tomate, brocoli, pomme de terre, haricot vert, mûres, framboises, épinards.

#### I.6.7.4. Les tannins

Les tannins sont des composés phénoliques condensés, solubles dans l'eau avec un poids moléculaire varie de 500 à 3000 Dalton. utilisés pour la préparation du cuire (Ferdjioui, 2018).

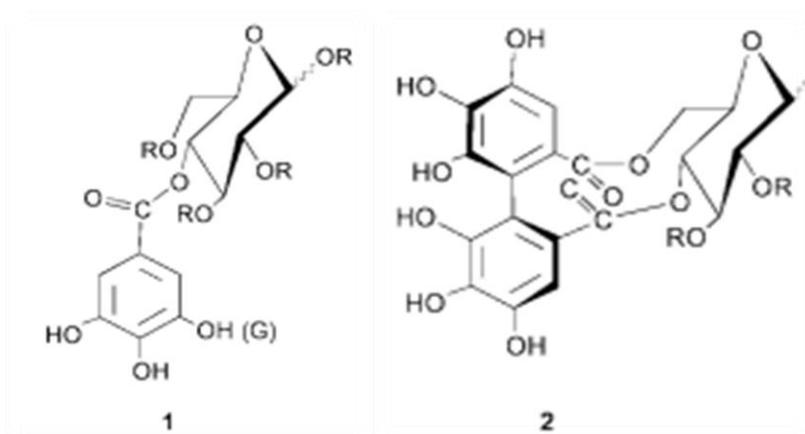
Ils se trouvent dans plusieurs familles des plantes supérieurs, ils sont aptes à se lier avec les protéines par des liaisons hydrogènes pour former des complexes insolubles. Ils provoquent des interférences avec le pancréas, irritation du tractus intestinal et induit une carence en méthionine. Ces derniers subissent des modifications (polymérisation) spontanées ou induit par des enzymes qui les rend inactifs (Hoff et Singleton, 1977).

Ces composés sont classés en 2 classes : tannins hydrolysables et tannins condensés.

##### ➤ Tannins hydrolysables

Les tannins hydrolysables sont des composés formés par des résidus d'acide gallique qui peuvent être modifiés suite à une addition d'un groupement phénolique et une chaîne latérale qui contient un ou plusieurs monomères d'acide gallique (Nonaka, 1989). Ce type de tannins est appelé hydrolysable car leur traitement par un acide faible va hydrolyser les acides galliques en produisant un acide phénolique et un hydrate de carbone (Holderness et al., 2008). Ils prennent leur rigidité grâce à des liaisons C-C entre les noyaux des résidus (Nonaka 1989).

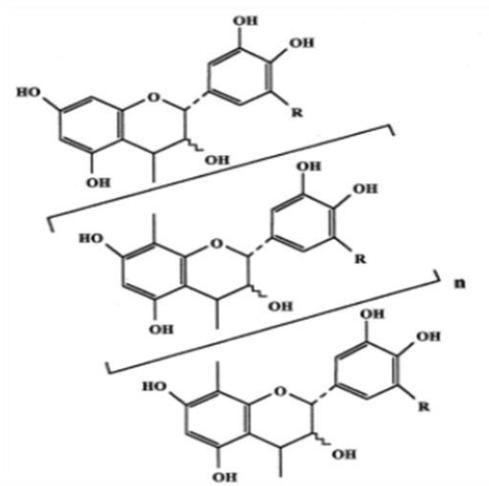
Dans ce groupe des tannins on trouve 2 classes : Les gallotannins (formés par l'acide gallique) et les tannins ellagiques (obtenus depuis l'acide ellagique) (Khanbabaee et Van Ree, 2001).



**Figure 10 :** la structure chimique d'un tannin hydrolysable (1:gallotannins, 2: tannins ellagique) (Khanbabaee et Van Ree 2001).

##### ➤ Tannins condensés

Les tannins condensés sont formés à partir des unités monomériques (flavan-3-ol) comme la catéchine, liés par des liaisons C-C. ils ont la capacité de se dépolymériser dans l'acide fort pour donner des pigments anthocyanidiques et divers produits (Bennick, 2002).

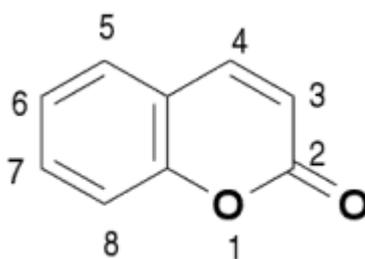


**Figure 11** : la structure d'un tannin condensé (Macheix et al., 2005).

### I.6.7.5. Les coumarines

Les coumarines ont des produits naturels qui se trouvent dans plusieurs plantes, utilisés dans divers industries alimentaires, médicales et aussi dans la parfumerie et le tabac. Ils sont facilement à absorbé dès l'intestin dans la lymphe et le sang ce qui provoque une cirrhose du (Kowalczyk et al., 2020).

Ces composés hétérocycliques appartiennent à la classe des benzopyrones qui possèdent des groupes hydroxyles et méthoxy. Ils sont synthétisés à partir de la voie de l'acide shikimique, l'une des catégories des coumarines sont solubles dans les composés organiques mais peu soluble dans l'eau. La décomposition de ces composés donne la formation des molécules actives appelées "pro -drogues" qui ont une activité thérapeutique. on peut les classé en quatre classes : coumarines simples, les furanocoumarines, les pyranocoumarines et les coumarines à substitution pyrone (Garg et al., 2020).



**Figure 12** : la structure de coumarine (Jean, 2009).

### I.6.8. Données pharmacologiques

#### I.6.8.1. Activité anti-inflammatoire

L'inflammation est un phénomène physiopathologique complexe qui fait intervenir divers molécules (leucocytes, macrophages, mastocytes), elle est induite aussi par l'activation du système de complément (Gokhale et al., 2002). De nombreuses études *in vivo* et *in vitro* ont montrés que les molécules bioactives isolées à partir du *Saussurea costus* ont des effets anti-inflammatoires. prenant l'exemple de la cyanopicrine qui est une lactone sesquiterpénique agit sur la nécrose tumorale en inhibant la libération de TNF- $\alpha$  par les macrophages, affaiblir l'accumulation d'oxyde nitrique (NO) libérer par les cellules, de plus il supprime la prolifération des lymphocytes de manière dose dépendante (Cho et al.,

2000). Il est constaté aussi qu'une dose de 0.1mg/ml des extraits méthanoliques de *Saussurea costus* inhibe environ 50% des facteurs induisant l'inflammation (Kamalpreet et al., 2019).

#### **I.6.8.2. Activité antimicrobienne**

Les extraits méthanoliques du *Saussurea costus* ont des propriétés antimicrobiennes, cet effet été testé sur plusieurs bactéries d'origine alimentaire de type *Helicobacter pylori*. Les résultats de cette étude à prouver que ces extraits agissent sur les bactéries de manière dose dépendante d'environ 0.5mg/ml à 4mg/ml pour inhiber la croissance, la production d'acide et l'adhésion du glycane soluble dans l'eau de *Streptococcus mutans*.

En outre les racines de cette plante m'entre une efficacité considérable sur les champignons pathogènes comme *Aspergillus flavus*, *Penicillium ochrochloron*, *Trichoderma viride* etc., cet effet est modéré trop élevés (Kamalpreet et al., 2019).

#### **I.6.8.3. Activité antiulcéreuse**

Depuis des milliers d'années et avant l'apparition des médicaments, l'homme à utiliser la phytothérapie comme traitement de diverses maladies comme l'ulcère qui est un déséquilibre entre les attaques peptidiques (d'acide l'uminal) et la défense muqueuse. Des essais sur des rats ont montré cette activité Par la comparaison des indices d'ulcère dans deux groupes des rats (1<sup>er</sup> groupe traité par un médicament standard, le 2<sup>eme</sup> groupe traité par le costus), les résultats de cette étude indiquent qu'une dos de 400mg/kg des extraits méthanoliques est suffisante pour inhiber l'acide gastrique du manière maximale (Sutar et al., 2011).

#### **I.6.8.4 Activité antiallergique**

L'existence des lactones sesquiterpéniques (costunolide, déhydrocostus-lactone, alantolactone) dans les racines ont participé à l'inhibition de la dégranulation induite par un modèle murin d'asthme allergique. En plus ils ont diminué le nombre d'éosinophiles et ils ont réduit la sécrétion des cytokines de TH<sub>2</sub> (IL<sub>4</sub>, IL<sub>13</sub>) dans les tissus pulmonaires des souris allergiques (Lee et al., 2018).

#### **I.6.8.5. Activité antioxydante**

L'activité antioxydante du *Saussurea costus* ne se caractérise pas seulement sur l'inhibition des radicaux libres. En effet, ces extraits peuvent être utilisés comme des traitements des troubles causés par ces radicaux et même la neutralisation des enzymes oxydantes (Djeridane et al., 2006).

#### **I.6.8.6. Autre activités**

La richesse du *Saussurea costus* (essentiellement les racines) lui permet d'être une plante bénigne pour la santé, tout ça revient à leurs activités hépatoprotectrice en améliorant les niveaux d'enzyme plasmatique (Singh et al., 2017). Activité anti-cancereuse exprimé par l'inhibition de plusieurs types du cancer (cancer du sein, cancer de la prostate, cancer gastrique etc.). Activité gastroprotectrice qui manifeste par l'inhibition des lésions de la muqueuse gastrique. En plus de tous ça ces extraits méthanoliques ont été utilisés dans le traitement de l'épilepsie en inhibant les crises provoqué par le choc électrique et le pentylènetétrazole (Kamalpreet et al., 2019).

### I.6.9. Toxicité des polyphénols

La consommation des produits riches en polyphénols (surtout les plantes) ayant un risque d'avoir des maladies. Ils peuvent réduire le  $Fe^{3+}$  en  $Fe^{2+}$  en libérant des radicaux hydroxyles. De plus la quercétine à montrer un effet mutagène dans les cellules. Les flavonoïdes (genistéine) ont aussi une influence sur la fonction thyroïdienne et avoir des effets goitrogènes. Cependant divers études ont été concentré sur les bien fait des polyphénols que sur les maladies qui peuvent les provoquent (Scalbert et al., 2005).

## I.7. Les outils utilisées pour les études *in silico*

### I.7.1. Docking moléculaire

Le Docking, l'ancrage ou l'amarrage moléculaire peut être considéré comme une amélioration des paramètres structurels et actif, décrit par une fonction objective avec une gamme de degrés de liberté (ddl) permet de décrire la position et la conformation des ligands et des récepteurs. Il a pour but la mise en évidence la structure du complexe moléculaire «ligand-protéine» à partir des particules isolées, ce qui est très facile à mettre en œuvre, plus rapide et moins cher que l'utilisation des méthodes expérimentales (*in vitro*) (Azam et Abbasi, 2013; Gilad et Senderowitz, 2014).

L'ancrage moléculaire est basé sur le processus qui décrit la mise en place d'une molécule (ligand) dans le site actif d'un récepteur dans un espace tridimensionnel (Rao et al., 2007).

### I.7.2. Fonction de score

Les scores sont des données numériques utiles pour déterminer le degré auquel le ligand s'agrège avec sa protéine (récepteur). Ils permettent la conservation du meilleure score parmi les scores proposés et aussi de classer le meilleure score pour les différent maillons afin de déterminer le meilleur entre eux (Arrault, 2007). Il existe diverses méthodes pour la détermination du score on peut citer :

- **Des fonctions basées sur le champ de force :** sont des fonctions qui permettent le calcul des énergies d'interactions entre molécules et l'énergie interne de la liaison (Kitchen et al., 2004).
- **Des fonctions basées sur la connaissance (knowledgebased) :** proviennent de l'analyse des structures 3D des complexes identifiés dans l'expérience (Arrault, 2007).
- **Des fonctions empiriques :** estiment la cohésion du complexe en se basant sur le nombre d'interactions dans ce complexe (Rarey et al., 1996).
- **Des fonctions de score consensus :** c'est une méthode très intéressante car elle permet de recueillir les informations obtenues à partir de différents degrés, afin de compenser les erreurs des fonctions de degré individuel (Charifson et al., 1999).

### I.7.3. Principaux logiciels utilisés pour le docking moléculaire

**Tableau 13** : les logiciels utilisés pour le Docking.

Nom	Entreprise	Site web
AutoDock	Institut de recherche scripps	<a href="https://www.scripps.edu/">https://www.scripps.edu/</a>
Gold	CCDC	<a href="https://ccdc.cam.ac.uk/">https://ccdc.cam.ac.uk/</a>
Ligandfit	Accelrys	<a href="https://www.3ds.com/products-services/biovia/">https://www.3ds.com/products-services/biovia/</a>
Glide	Schrödinger	<a href="https://www.schrodinger.com/">https://www.schrodinger.com/</a>
Surflex	Biopharmics	<a href="https://www.biopharmics.com/">https://www.biopharmics.com/</a>
Fred	openEyes	<a href="https://www.eyesopen.com/">https://www.eyesopen.com/</a>
ICM	Molsoft	<a href="http://molsoft.com/">http://molsoft.com/</a>
Flexx	Biosolveit	<a href="https://www.biosolveit.de/">https://www.biosolveit.de/</a>
Dock	UCSF	<a href="http://dock.compbio.ucsf.edu/">http://dock.compbio.ucsf.edu/</a>

### I.7.4. Les outils de docking

Pour réaliser un docking, deux composés essentiels qui sont mis en jeu :

- **Récepteur** : c'est une macromolécule monomérique ou dimérique, actif sous la forme tertiaire ou quaternaire capable de se lier à un ligand pour assurer la réception de l'information.
- **Ligand** : c'est une molécule qui interagit avec le site actif de la protéine par diverses liaisons pour la formation d'un complexe.

### I.7.5. Les interactions protéine-ligand

Les interactions entre les molécules sont à la base de la plupart des mécanismes biologiques. Ces interactions englobent :

- **Liaisons ioniques** : formé entre les atomes possédant une grande différence d'électronégativité pour former des cations et anions.
- **Liaisons hydrogène** : sont des liaisons de énergie entre deux atomes attirés l'un vers l'autre pour des raisons électrostatiques l'un riche en électrons l'autre n'ayant que les protons de son noyau (Munos, 2009).
- **Interaction de van der waals (london)** : sont des interactions électriques d'intensité faible, impliquant des dipôles instantanés.
- **Effet hydrophobe** : il s'agit d'interactions entre molécules ou groupement qui ont très peu affinité pour le solvant dans lequel elles sont dissoutes. Les groupements vont se positionner de manière à présenter la plus faible surface de contact avec l'eau et vont donc s'attirer par des forces de types dispersion (london).

- **Interaction impliquant des métaux :** Les groupements chimiques possédant un doublet d'électrons non appariés peuvent former une liaison de coordination avec un cation métallique, dès lors qu'un site de coordination est libre au niveau de cet ion (Verdonk et Rees, 2008).

#### **I.7.6. La règle de cinq de Lipinski**

Après une analyse physico-chimique approfondie de Christopher Lipinski sur les petites molécules qui ont des capacités thérapeutiques, il a proposé certaines règles qui décident de la ressemblance médicamenteuse de ces molécules (Naqvi et al., 2018).

Cette règle est en relation directe avec les propriétés biologiques d'absorption, de digestion, de métabolisme et d'excrétion (ADME) (Singh, 2006).

Elle repose sur cinq propriétés physico-chimiques à savoir :

- Un poids moléculaire (PM)  $\leq 500$ g/mol.
- Un maximum de 5 liaisons H-donneurs.
- Un maximum de 10 liaisons H-accepteurs.
- Nombre de liaisons retables (LF)  $\leq 15$
- Un coefficient de partition octanol / eau "logP" ou une lipophilie  $\leq 5$

Cette règle nous permet de déterminer si un composé chimique ayant des propriétés médicamenteuses est susceptible d'être administré par voie orale chez les humains.

Dans notre travail, nous avons calculés ces paramètres en utilisant la plateforme de découverte de médicaments en ligne [McuLe.com](http://McuLe.com).

## *Chapitre II : Matériel et méthodes*

## II. Matériel et Méthodes

Le but de notre travail est d'une part une caractérisation physico-chimique puis une évaluation des activités biologiques des extraits de racines de *Saussurea costus* et de *Costus marin* d'autre part.

La première étape est destinée à l'étude phytochimiques des extraits méthanoliques issues des racines de la plante, la deuxième et la troisième étape sont l'évaluation de leur effet antimicrobien et antioxydant. Les deux premières parties sont élaborées au niveau du laboratoire de recherche de **SONATRACH: DC-RD (Direction Centrale-Recherche et Développement) ex-CRD**, la troisième étape est réalisée au niveau de la faculté des sciences de l'Université M'hamed Bougara de Boumerdes.

La quatrième étape (l'étude *in silico*) est le docking moléculaire (Amarrage moléculaire) qui consiste à prédire la ou les structures des complexes formés entre une molécule active et une protéine (interactions ligand-récepteur) a été réalisée grâce au module **AutoDock Vina** intégré au logiciel de visualisation moléculaire **UCSF Chimera 1.14**.

### II.1. Matériels biologique

#### II.1.1. Matériel végétal

Les racines sèches du costus utilisés dans cette étude ont été obtenues du marché local, et sont importés de Chine. Les racines ont été moulus jusqu'à l'obtention d'une poudre fine de couleur marron clair pour le premier type de plante (*Costus indien* ou *Saussurea costus*), et de couleur marron clair pour le deuxième type de plante (*Costus marin*). La poudre est préparée avant l'extraction (figure 12).



**Figure 13** : du gauche à droite : les racines de *Saussurea costus*, la poudre de *Saussurea costus*, la poudre de *Costus marin*. (Photographie originale, 2021)

### II.2. Préparation d'extrait brut (Extraction Soxhlet)

L'extraction au Soxhlet a été choisie comme technique d'extraction car elle favorise l'extraction relativement complète des métabolites présents dans la matrice végétale.

Le corps principal de l'extracteur contient une cartouche de papier filtre contenant de la matière végétale en poudre, qui est reliée à un réservoir (ballon) contenant un certain volume de méthanol (pur > 99%), sur lequel est monté un réfrigérant. Le solvant s'évapore au contact de la matière végétale puis se condense. A chaque cycle d'extraction, La solution collectée dans le ballon s'enrichit de plus en plus en soluté, et la matière végétale est toujours en contact avec le solvant fraîchement distillé.

Lorsque le solvant d'extraction devient de plus en plus clair, c'est-à-dire qu'il n'y a plus de proportion significative de soluté, l'extraction est terminée. Le mélange a été filtré et évaporé dans l'évaporateur rotatif (ou rotavap) à 70°C. L'extrait obtenu est appelé extrait brut (Reddy Peasari et al., 2018).

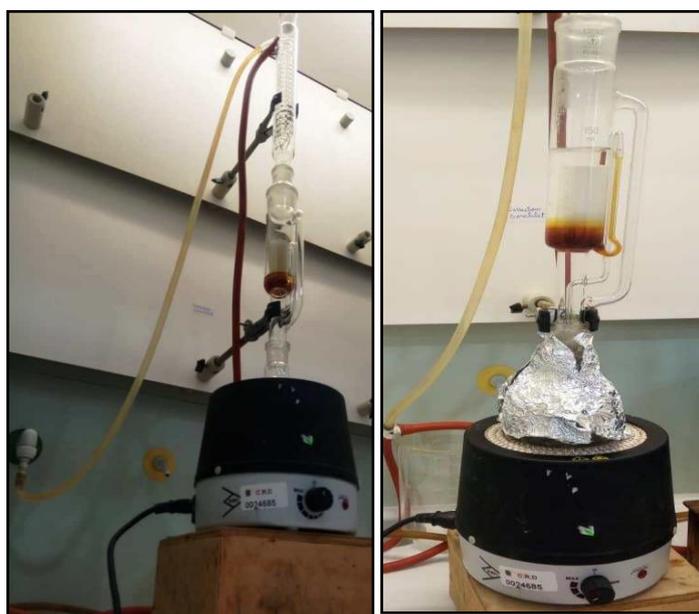
4 extractions ont été réalisées comme suit :

*Saussurea costus*

1. 10g de poudre avec 200ml de méthanol.
2. 10g de poudre avec 200ml de méthanol.

*Costus marin*

3. 10g de poudre avec 200ml de méthanol.
4. 30g de poudre avec 200ml de méthanol.



**Figure 14 :** Schémas de montage d'extraction dans le Soxhlet. (Photographie originale, 2021)



**Figure 15:** Schémas de montage d'évaporation de l'extrait de plante dans l'évaporateur rotatif (ou rotavap) à 70°C. (Photographie originale, 2021)

Les extraits méthanoliques issus des racines de deux variétés de *costus* récupérés sont conservés dans des flacons stériles au réfrigérateur à -4°C. Ces extraits vont être utilisés après pour l'évaluation de leur effet antioxydant et antimicrobien.

### Calcul le rendement en extrait brut

Le rendement d'extraction est calculé en pourcentage du principe actif dissout dans le solvant organique utilisé pour l'extraction. Déterminé à partir du poids de l'extrait sec par rapport au poids de la matière végétale sèche rendue en poudre utilisée pour l'extraction. Le rendement est exprimé en pourcentage massique par rapport à la quantité de matière sèche selon la formule :

$$R\% = \frac{(m - m_0) * 100}{mT}$$

Où :

**R %** : Rendement en extraits.

**m**: masse du ballon après extraction ;

**m0** : masse du ballon vide (avant l'extraction) ;

**(m-m0)** : masse de l'extrait sec ;

**mT**: masse totale de poudre végétale utilisée dans l'extraction.

### II.3. Activité antioxydante

Afin d'évaluer l'activité biologique de notre plante médicinale, nous avons adoptés une méthode pour évaluer le potentiel pharmacologique des molécules bioactives de la racine de *Saussurea costus* ainsi que celle de *Costus marin*.

#### II.3.1. Piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)

Le DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) est un radical stable qui possède un électron célibataire sur l'atome d'azote, qui se caractérise par une couleur violette et pic d'absorption spectral maximal à 517nm. En présence de composé antioxydant l'électron célibataire devient apparié ce qui conduit de DPPH du violet (forme radicalaire DPPH) au jaune (forme réduit DPPH-H).

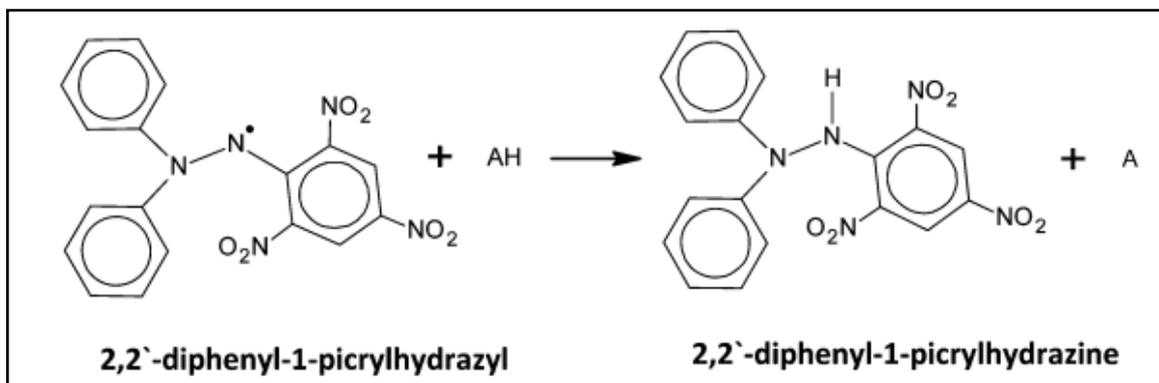
Ce dosage est basé sur le principe selon lequel le DPPH, en acceptant un atome d'hydrogène (H) de la molécule de piégeage, c'est-à-dire un antioxydant, entraîne une réduction du DPPH en DPPH<sub>2</sub>, la couleur violette vire au jaune avec une diminution concomitante de l'absorbance.

Le protocole expérimental suivi pour étudier l'activité du piégeage du radical libre DPPH, est celui de Sharma et Bhat, 2009 (Figure 16).



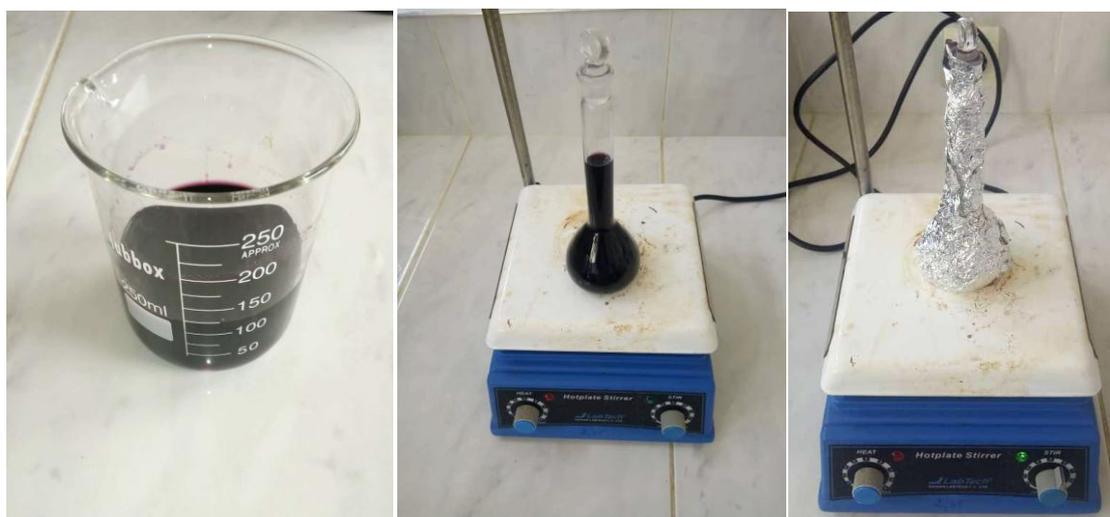
(Violet)

(Jaune)



**Figure 16 :** réduction du radical libre DPPH en DPPHH (Pyrzyska et Pękal, 2013).

Le DPPH est solubilisé dans le méthanol à raison de 0,049g / 125 ml, sous agitation magnétique pendant 30 min à l'abri de l'oxygène et de la lumière.



**Figure 17 :** Étapes du test de DPPH. (Photographie originale, 2021)

Les extraits méthanolique utilisés pour évaluer cette activité ont été préparés pour les deux types de costus (*Saussurea costus* et *Costus marin*), à partir de 10g de poudre végétale avec 150 ml de méthanol.

Après la centrifugation de ces extraits méthanoliques, nous avons procédé à la préparation des dilutions comme suit :

- Tube 1 : 1ml de l'extrait méthanolique de *Saussurea costus* dans 9 ml de méthanol.
- Tube 2 : 2ml de l'extrait méthanolique de *Saussurea costus* dans 8 ml de méthanol.
- Tube 3 : 3ml de l'extrait méthanolique de *Saussurea costus* dans 7 ml de méthanol.
- Tube 4 : 4ml de l'extrait méthanolique de *Saussurea costus* dans 6 ml de méthanol.

Les mêmes étapes sont appliquées pour le *Costus marin*.



**Figure 18** : préparation des dilutions (du gauche à droite : les dilutions de *Costus marin*, les dilutions de *Saussurea costus*). (Photographie originale, 2021)

À partir de chaque tube on prend un volume de 1ml, ensuite 1ml de la solution de DPPH (0,4 % p/v) est ajouté à chaque tube à l'aide d'une micro pipette puis on mélange bien la solution.

En parallèle, la solution méthanolique d'un antioxydant de référence a été préparée avec la même procédure et dans les mêmes conditions. Dans ce travail on a utilisé l'acide ascorbique.

Les mélanges ont été conservés à température ambiante pendant 30 minutes dans un endroit sombre. Après 30 minutes d'incubation, la lecture des absorbances est effectuée à 517nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

L'inhibition du radical libre de DPPH en pourcentage (I%) est calculée de la manière suivante :

$$\% \text{ d' activité antioxydante} = \frac{\text{Abs contrôle} - \text{Abs échantillon}}{\text{Abs contrôle}} * 100$$

- Abs contrôle : Absorbance sans antioxydant.
- Abs échantillon : Absorbance avec antioxydant.

L'IC<sub>50</sub> (concentration inhibitrice de 50 %) est la concentration de l' échantillon testé nécessaire pour réduire 50% de radical DPPH. Elle est calculée graphiquement par les régressions linéaires des graphes tracés, pourcentages d' inhibition en fonction de différentes concentrations des fractions testées (Bentabet et al., 2014; Bougandoura et Bendimerad, 2013).

Pour chaque concentration, les résultats sont la moyenne de 3 expériences menées en parallèle.

#### II.4. Activité antimicrobienne

L'intérêt de notre travail est d'évaluer l'activité antimicrobienne des extraits méthanoliques du *Saussurea costus* et *Costus marin* vis-à-vis de trois souches bactériennes, pour cela nous avons adoptés sur la méthode de diffusion sur milieu gélosé.

La sensibilité des bactéries aux extraits méthanoliques du costus permet la formation des zones claires autour des disques chargés en extraits avec des diamètres différents. La lecture des résultats se fait après 24 heures d'incubation.

Pour étudier l'activité antibactérienne de nos plantes on a utilisé trois types de bactéries :

- *E. coli* (Gram<sup>-</sup>) conservé dans un cryotube à -80°C.
- *Bacillus sp* (Gram<sup>+</sup>) conservé dans une GN incliné à 4°C.
- *Pseudomonas aerogenosa* (Gram<sup>-</sup>) conservé dans une GN incliné à 4°C.

Les extraits méthanolique utilisés pour évaluer cette activité ont été préparés pour les deux types de costus (*Saussurea costus* et *Costus marin*) à partir de 10g de poudre végétale avec 200 ml de méthanol.

##### II.4.1. Revivification des souches microbiennes

Cette étape est réalisée par la méthode de stries. Il consiste a prélevé quelques colonies bactériennes et les ensemencées dans des boites pétries contenant le milieu sélectif (GN) puis les incubées dans l'étuve à 37°C pendant 24h.

##### II.4.2. Préparation de l'inoculum

À l'aide d'une anse stérile, on va prélever 2 à 3 colonies et les mettre dans des tubes contenant de l'eau physiologique stérile de 0,9% (p/v). Après l'homogénéisation par un vortex on mesure leurs absorbances à 620nm. La densité doit être entre 0,2 et 0,3 pour obtenir une suspension de 10<sup>8</sup> UFC.

##### II.4.3. Ensemencement

Consiste à couler dans des boites pétries la gélose de Muller Hinton avec une épaisseur de 4 mm, puis on va ensemencer la suspension de 24h par une pipete pasteur.

##### II.4.4. Préparation des disques

Les disques sont préparés à partir de papier wattman N°40 avec un diamètre d'environ 6mm. Les disques stériles préalablement imbibé par l'extrait méthanoliques du costus sont déposé aseptiquement sur la surface de milieu de culture (3 disques / boite) grâce à une pince stérile puis incubé à 37°C pendant 24h.

##### II.4.5. Préparation des dilutions

Des dilutions de  $\frac{1}{1}$  à  $\frac{1}{6}$  ont été réalisé avec l'eau physiologique (0,45g de NaCl + 50ml de l'eau distillé). Ces dilutions sont représentées dans le tableau suivant :

**Tableau 14** : les concentrations utilisées pour l'antibiogramme.

Dilution	$\frac{1}{1}$	$\frac{1}{2}$	$\frac{1}{3}$	$\frac{1}{4}$	$\frac{1}{5}$	$\frac{1}{6}$
Extrait (ul)	1	500	333	250	200	166
Eau physiologique (ul)	0	500	667	750	800	834

#### II.4.6. Lecture des résultats

La lecture se fait en se basant sur l'apparition des zones claires (zones d'inhibition) autour des disques. Le diamètre de la zone permet de déterminer la sensibilité des souches vis-à-vis la concentration des extraits méthanoliques.

L'utilisation d'un scanner nous a permis de déterminer les zones d'inhibition à partir des souches utilisées.

Selon (Moreira et al., 2005) on peut classer les degrés de sensibilité en trois classes :

**Tableau 15** : estimation des niveaux de sensibilité des souches microbiennes (Moreira et al., 2005).

Sensibilité des souches	Diamètre (mm)
Résistante	< 7 mm
Sensibles	Entre 8mm à 14mm
Très sensible	Entre 15mm à 19mm

#### II.5. Docking moléculaire

Poursuivant les recherches en cours, nos recherches actuelles visent à trouver des thérapies naturelles efficaces à partir des molécules bioactives de *Saussurea costus* pour traiter le covid-19 et l'inflammation respiratoire. La méthode de docking ou d'amarrage moléculaire peut montrer un meilleur effet inhibiteur sur les récepteurs utilisés dans cette étude.

##### Exigences pour l'analyse *in silico*

- Autodock Vina (version 1.1.2).
- UCSF Chimera (version 1.14).
- BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2020.

L'analyse des résultats a été effectuée sur le fichier de résultats AutoDock Vina à l'aide de logiciel UCSF Chimera. Ensuite, les poses les mieux notées ont été évaluées par logiciel BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2020 pour visualiser les interactions protéine-ligand.

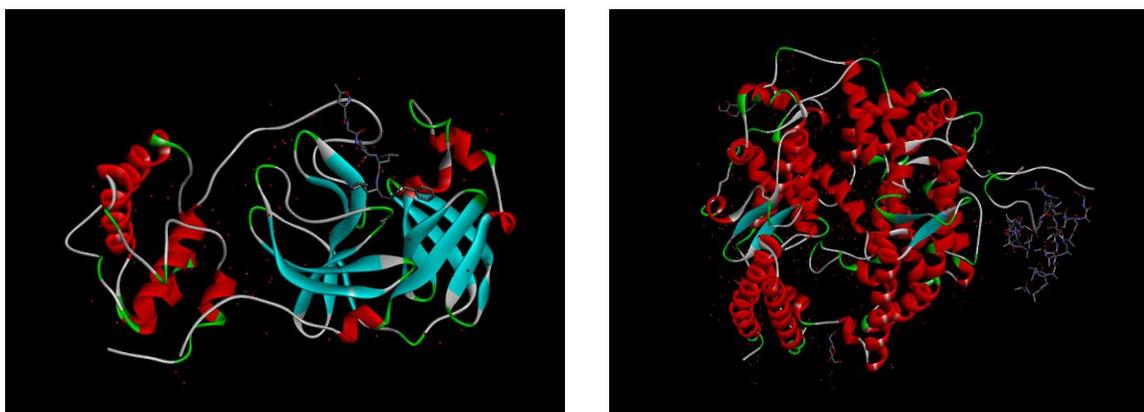
### II.5.1. Etude 1: COVID-19

Les résultats de ce travail offriront de meilleures opportunités d'adopter de nouvelles méthodes pour identifier et développer de nouveaux traitements de COVID-19.

#### Préparation des protéines (récepteurs)

Les structures 3D des récepteurs utilisés pour le docking moléculaire sont obtenues à partir de PDB (Protein Data Bank) via le site web [rcsb.org](https://www.rcsb.org) au format PDB comme suit :

- La structure cristalline de la protéase principale de COVID-19 en complexe avec un inhibiteur N3 (PDB ID : [6LU7](https://www.rcsb.org/entry/6LU7)). (Figure 19 gauche).
- la carboxypeptidase liée à l'enzyme de conversion de l'angiotensine humaine native (ACE2) (PDB ID : [1R42](https://www.rcsb.org/entry/1R42)). (Figure 19 droit).

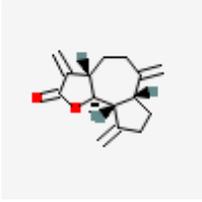
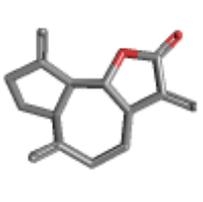
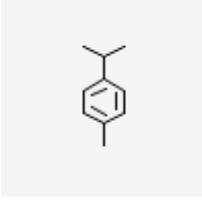
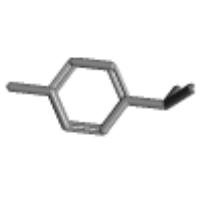
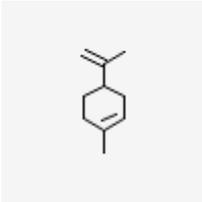
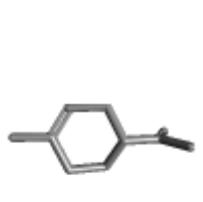
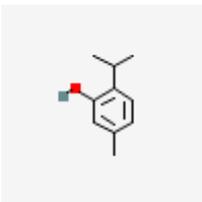
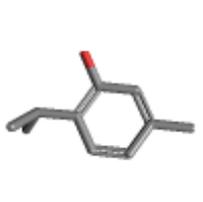
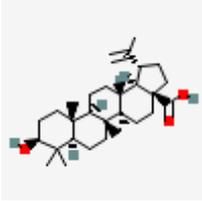
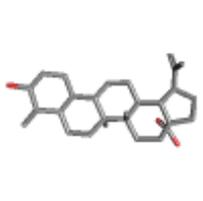
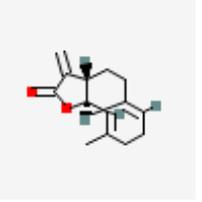
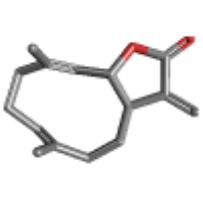


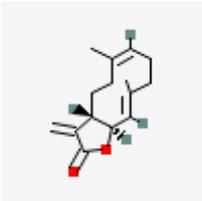
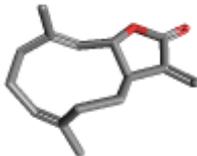
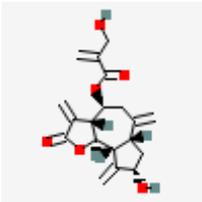
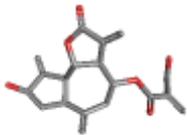
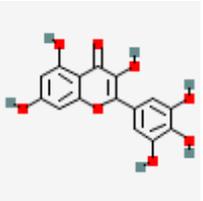
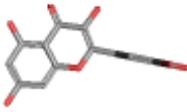
**Figure 19** : de gauche à droit; structure 3D de 6LU7 ; et structure 3D de ACE2, Obtenues par le logiciel : BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2020.

#### Préparation des ligands

Les structures 3D des ligands ou molécules thérapeutiques de *Saussurea costus* (Dehydrocostus lactone, p-cymene, limonene, thymol, acide bétulinique, costunolide, costus lactone, cyanopicrin et myricetin) obtenus de la huile essentiel de cette plante (Gwari et al., 2013) ont été téléchargés à partir de la banque de données [PubChem](https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/) au format SDF. Ensuite, tous les fichiers SDF ont été convertis en fichiers PDB à l'aide du logiciel UCSF Chimera.

**Tableau 16:** listes de molécules utilisées dans le docking moléculaire (Etude 1: COVID-19).

N°	PubCem ID	Protéine (Ligand)	Formule chimique	Structure 2D	Structure 3D
1	73174	Dehydrocostus lactone	$C_{15}H_{18}O_2$		
2	7463	P-cymene	$C_{10}H_{14}$		
3	22311	Limonene	$C_{10}H_{16}$		
4	6989	Thymol	$C_{10}H_{14}O$		
5	64971	Acide bétulinique	$C_{30}H_{48}O_3$		
6	5281437	Costunolide	$C_{15}H_{20}O_2$		

7	5380858	Costus lactone	$C_{15}H_{20}O_2$		
8	119093	Cyanopicrin	$C_{19}H_{22}O_6$		
9	5281672	Myricetin	$C_{15}H_{10}O_8$		

### II.5.2. Etude 2: Les inflammatoires respiratoire

Cette étude *in silico* vis a trouvé des molécules bioactifs dans *Saussurea costus* qui ont la capacité de diminuer ou d'inhiber l'inflammation respiratoire causé par des agents pathogènes étrangers.

#### Préparation de récepteur

Les structures 3D des récepteurs sont obtenues à partir de pdb via le site [rcsb.org](https://rcsb.org) sous format pdb.

Dans ce cas ont a choisi le TLR6 qui prend le code [4om7](https://www.rcsb.org/entry/4om7) dans la base de donnée PDB.

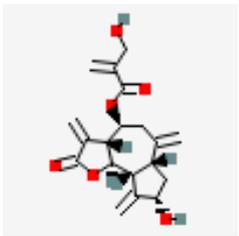
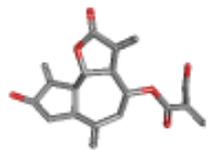
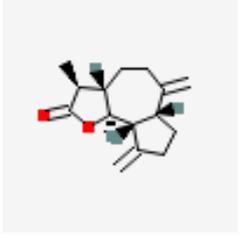
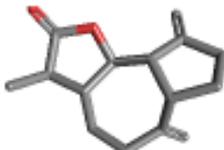
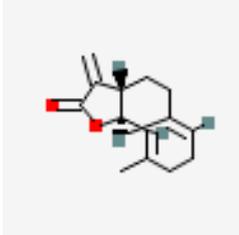
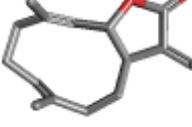
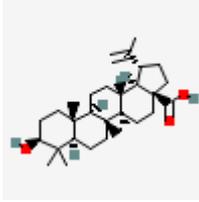
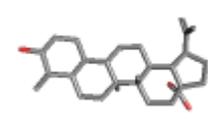


**Figure 20 :** La structure cristalline du domaine TIR de TLR6, Obtenues par le logiciel: BIOVIA Discovery Studio Visualizer 2020.

**Préparation des ligands**

Les structures 3D des ligands ou molécules thérapeutiques de *Saussurea costus* ligands obtenus de la huile essentiel de cette plante (Gwari et al., 2013) ont été téléchargés à partir de la banque de données [PubChem](#) au format SDF. Ensuite, tous les fichiers SDF ont été convertis en fichiers PDB à l'aide du logiciel UCSF Chimera.

**Tableau 17 :** listes de molécules utilisées dans le docking moléculaire (Etude 2: Inflammation respiratoire).

N°	PubChem ID	Ligand	Formule chimique	Structure 2D	Structure 3D
1	119093	Cyanopicrine	$C_{19}H_{22}O_6$		
2	5316702	Dihydrodehydrocostus lactone	$C_{15}H_{20}O_2$		
3	5281437	Costunolide	$C_{15}H_{20}O_2$		
4	64971	Acide bétulinique	$C_{30}H_{48}O_3$		

Dans ces deux études et après optimisation le docking a été effectué en utilisant le module AutoDock Vina intégré au logiciel de visualisation moléculaire UCSF Chimera 1.14. La visualisation des interactions protéine-ligand est effectuée grâce au logiciel BIOVIA Discovery Studio Visualizer.

## *Chapitre III : Résultats et discussion*

### III.1. Procédés d'extraction

La technique d'extraction est une étape principale dans l'isolement et la récupération des composés phytochimiques existants dans le matériel végétal à étudier.

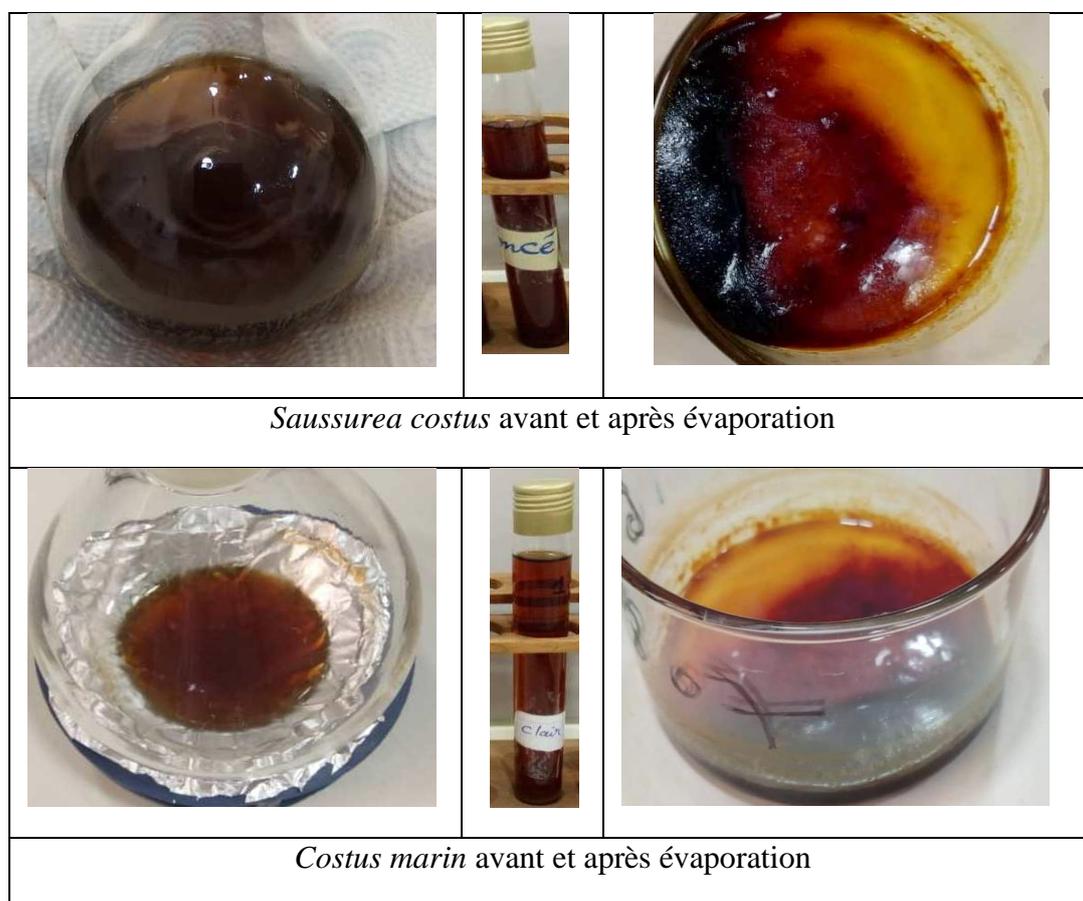
Ils existent de nombreux facteurs qui jouent un rôle important dans l'extraction par solvant organique «Soxhlet» tels que la nature du solvant, le temps d'extraction ou le nombre de cycles nécessaire, le débit de condensation, le rapport solvant/matière végétale et le taux de remplissage du cartouche (De Castro et Garcia-Ayuso, 1998).

Les études précédentes ont montrés que le méthanol est le solvant le plus utilisé pour un taux de récupération élevé des composés phytochimiques.

Les extraits des deux types de plantes récupérés après extraction ont été filtrés et conservés pour la détermination de poids sec. Le rendement obtenu à partir des racines du costus est présenté en pourcentage et illustré dans le tableau 18.

**Tableau 18** : résultats de rendement d'extraction.

	N° d'extraction	Masse de poudre (g)	Masse de l'extrait sec (g)	Rendement (%)
<i>Saussurea costus</i>	1	10	3,5353	35,35
	2	10	3,5799	35,80
<i>Costus marin</i>	3	10	2,8907	28,91
	4	30	5,6696	18,90



**Figure 21** : Les extraits obtenus avant et après évaporation. (Photographie originale, 2021)

Les résultats de notre expérimentation montrent que le pourcentage de rendement des extraits de *Saussurea costus* est supérieur à celle de *Costus marin*, Où l'on note qu'en utilisant la même masse et le même volume de solvant on marque un rendement de 35,35% pour *Saussurea costus* et 28,91% pour *Costus marin*. En revanche, l'augmentation de la masse de poudre au sein d'extraction entraîne une diminution de ce pourcentage, ce que l'on a aperçu au niveau des deux dernières extractions.

Les valeurs différents de rendement des deux extractions de *Costus marin* peut être dû au plusieurs facteurs indépendants qui pourraient avoir un impact sur l'extraction, dont son rendement tel que le pH, la température, la quantité de matière à extraire, le solvant et le temps d'extraction (Abe et al., 2010).

Les études de (Deabes et al., 2021) montre que les racines de *Saussurea costus* contient une large gamme de phytoconstituants actifs, des concentrations élevées de composés phénoliques et de flavonoïdes, et un nombre maximal de composés phytochimiques qui ont été détectés dans l'extrait méthanolique. En effet, d'autres travaux effectuer par (Singh et Chahal, 2018) sur cette même espèce végétale affirment la présence d'un nombre maximum de composés phytochimiques dans ce extrait.

D'après ces résultats théoriques et sur la base des valeurs élevées des rendements qui résultent dans le tableau 18 nous concluons que la méthode d'extraction utilisée dans notre travail permet une extraction optimale de constituants phytochimiques. De plus, la différence des rendements des deux plantes s'expliquerait par la présence d'un nombre élevé des principes actifs contenant dans *Saussurea costus* par rapport au *costus marin*.

### III.2. Activité antioxydante

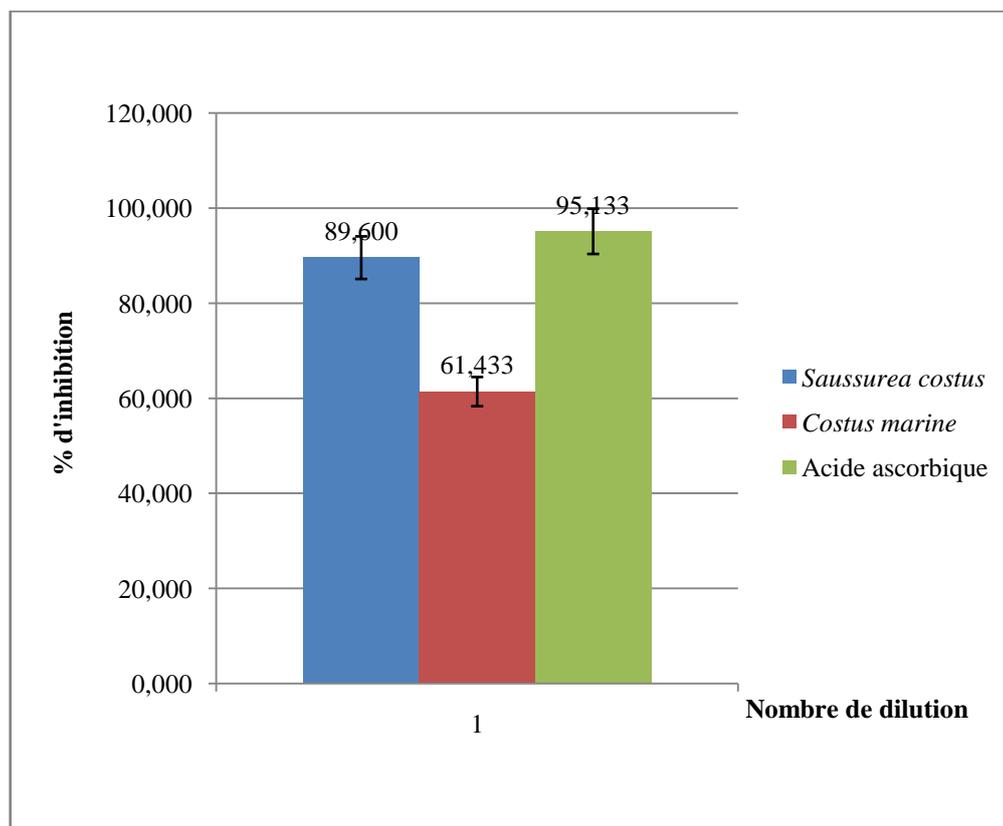
L'activité antioxydante du *Saussurea costus* et du *Costus marin* a été évaluée par la méthode de piégeage du radical libre DPPH.

Cette méthode a été utilisée à cause de sa simplicité, rapidité, sensibilité et de sa reproductibilité (Ounissa et al., 2019).

Le mécanisme de réaction entre l'antioxydant et le DPPH dépend de la conformation structurelle de l'antioxydant. Certains composés réagissent très rapidement avec le DPPH réduisant un nombre de molécules de DPPH égal à leur nombre de groupes hydroxyle disponibles (Bondet et al., 1997; Molyneux, 2004).

Plusieurs études ont déterminé la capacité des extraits naturels à piéger les radicaux libres grâce à des expériences. Ils existent de nombreux paramètres qui influencent cette activité tels que: la dose, la structure, les substituants et le degré de polymérisation de la molécule (Gülçin et al., 2010; kitagawa et al., 1992).

Nos résultats obtenus sont exprimés en pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH et comparés à un antioxydant de référence qui est l'acide ascorbique (Figure 22).



**Figure 22 :** Pourcentage d'inhibition des extraits méthanoliques des deux types de costus et de l'acide ascorbique.

D'après les résultats représentés par la figure 22 on remarque que l'acide ascorbique présente une forte capacité réductrice de la forme radicalaire du DPPH, où à faible concentration (dilution 1) il réduit plus de 95% du DPPH, Parallèlement *Saussurea costus* réduit plus de 89% et *Costus marin* réduit plus de 61%. Ces résultats nous ont permis de dire que les extraits de *Saussurea costus* ont un pouvoir antiradicalaire plus important que celui des extraits de *Costus marin*, mais ils restent inférieurs à celui du pouvoir antioxydant de l'acide ascorbique.

Les résultats menés par Zioui et Benbetkaont montré que le pourcentage d'inhibition du radical libre DPPH augmente avec l'augmentation de la concentration de l'extraits méthanolique du costus (Zioui et Benbetka, 2020), ceci permet de conclure que cette activité anti radicalaire est proportionnelle à la concentration des extraits du costus.

Singh et Chahal (2018) ont montrés que l'extrait méthanolique des racines de *Saussurea costus* était le plus actif parmi tous les extraits de racines testés. Il contient la teneur la plus élevée en composés phénoliques, en flavonoïdes et un nombre maximal de composés phytochimiques. La conclusion de cette étude montre que *Saussurea costus* peuvent constituer une bonne source pour de nouveaux antioxydants naturels malgré qu'elles soient moins efficaces que l'acide ascorbique standard.

### III.3. Activité antimicrobienne

Les résultats de l'activité antimicrobienne des extraits méthanoliques du costus sont représentés dans le tableau 19, expriment des degrés de sensibilité différents chez les souches *E.coli*, *Pseudomonas aerogenosa* et *Bacillus sp.*

**Tableau 19 :** le diamètre d'inhibition des deux extraits méthanoliques du costus sur la croissance des souches microbiennes.

	<i>Saussurea costus</i>			<i>Costus marin</i>		
Souches	Dilution	Diamètre (mm)	Sensibilité	Dilution	Diamètre (mm)	Sensibilité
<i>E.coli</i> (gram <sup>-</sup> )	1/1(extrait brut)	8,8 mm	Sensible	1/1(extrait brut)	7,6 mm	Sensible
<i>Pseudomonas aerogenosa</i> (gram <sup>-</sup> )	1/1(extrait brut)	9,5 mm	Sensible	1/1(extrait brut)	8,3 mm	Sensible
<i>Bacillus sp</i> (gram <sup>+</sup> )	1/1(extrait brut)	11,1 mm	Sensible	1/1(extrait brut)	11,7 mm	Sensible

D'après le tableau 19 et les figures 23 et 24 présentées dans les parties annexes, on observe l'existence d'un effet antimicrobien remarquable dans les trois souches avec des zones d'inhibitions différentes. Le plus haut niveau de l'activité a été observé dans l'extrait brut du costus, cela relève qu'il y a une relation proportionnelle entre le diamètre des zones d'inhibition et la concentration de l'extrait (le diamètre des zones augmente avec l'augmentation de la concentration).

Une étude a été effectuée par Hasson et al. (2013) pour vérifier l'utilisation médicinale des extraits éthanoliques de *Saussurea costus* dans le traitement des infections microbiennes causées par des isolats cliniques des bactéries multirésistantes par la méthode de diffusion en puits d'agar. Les extraits ont montré un effet inhibiteur sur *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aerogenosa*, *E.coli*, *Klebsiella pneumoniae*. En effet, ils ont constaté que l'extrait brut de costus a un large spectre d'activité et il peut être efficace dans le traitement des infections bactériennes.

D'après Abdallah et al. (2017) les résultats de l'activité antimicrobienne des extraits de *Saussurea costus* ont montré que les bactéries GRAM<sup>+</sup> étaient plus sensibles avec un diamètre variant de 11 mm à 16 mm. Alors que les bactéries à GRAM<sup>-</sup> présentent une sensibilité faible.

Selon Deabes et al. (2021) les extraits méthanoliques de *Saussurea costus* ayant divers composés actifs comme les flavonoïdes, les sesquiterpènes, les tannins etc qui pourraient être

utiiser comme des agents antimicrobien contre divers microorganisme se qui explique son aimonce rôle contre les infection bacterienne.

#### III.4. Docking moléculaire

##### Etude 1: COVID-19

Les résultats des scores après le docking moléculaire des différents ligands avec les deux récepteurs: ACE2 (Enzyme de conversion de l'angiotensive 2) et 6LU7 (Structure cristalline de la protéase principale de COVID-19) sont répertoriés dans le **tableau 20**.

Les complexes ACE2-ligands, 6LU7-ligands formés et leurs interactions sont illustrés dans les **tableaux 21** et **22**.

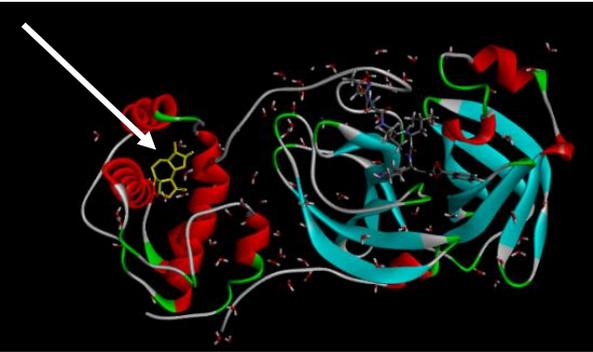
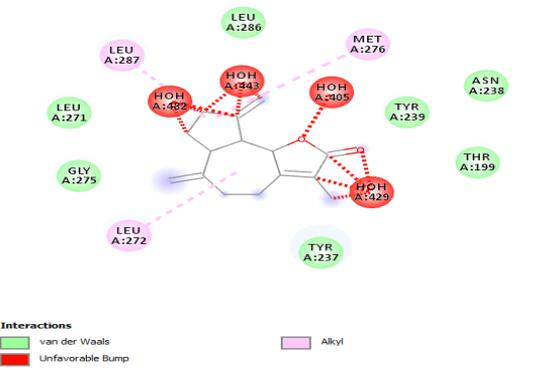
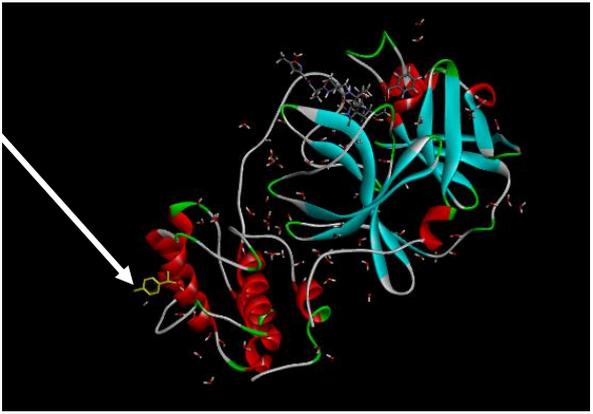
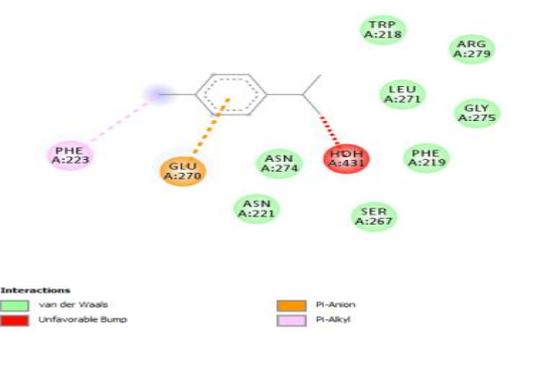
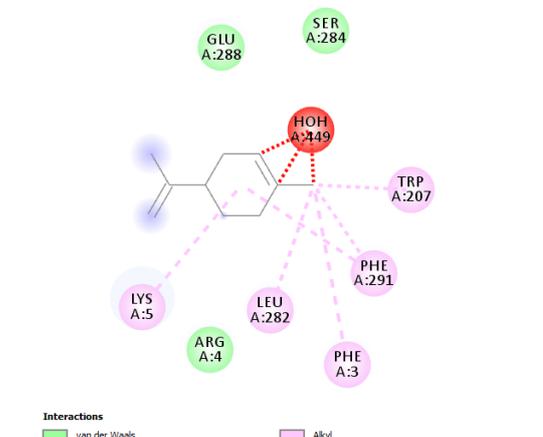
Les propriétés médicamenteuses des composés de *Saussurea costus* analysés par la règle de cinq de Lipinski sont calculées et illustrées dans le **tableau 23**.

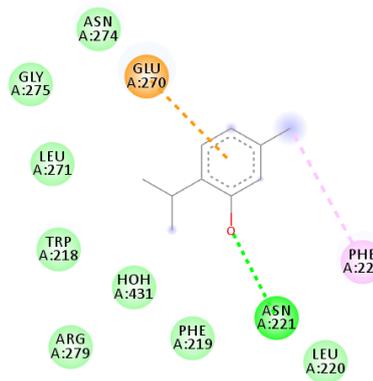
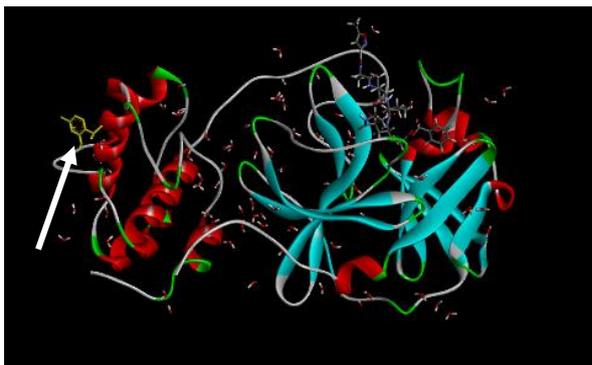
**Tableau 20:** Résultats des scores entre les ligands-récepteurs et leurs interactions.

Récepteur  Ligands	6LU7			ACE2		
	Score	Interaction des résidus d'acides aminés avec le ligand		Score	Interaction des résidus d'acides aminés avec le ligand	
		Nombre	Les acides aminés		Nombre	Les acides aminés
<b>Acide bétulinique</b>	-7,4	7	Thr A:199, Asp A:197, Asn A:238, Hoh A:429, Hoh A:405, Hoh A:443, Hoh A:482	-8,6	8	Ala A:348, His A:401, Phe A:40, Hoh A:823, Hoh A:902, Hoh A:894, Hoh A:966, Hoh A:1050, Hoh A:892, Hoh A:977, Hoh A:817
<b>Cyanopicrin</b>	-6,6	3	Asn A:277, Arg A:279, Arg A:222	-7,3	10	Glu A:495, Hoh A:810, Arg A:482, Glu A:479, His A:493, Hoh A:961, Hoh A:913, Hoh A:903, UNK E:957, UNK E:956
<b>Myricetin</b>	-6,6	7	Asp A:289, Hoh A:454, Lys A:5, Thr A:199, Arg A:131, Glu A:290, Lys A:137	-7,7	8	Lys A:187, Tyr A:199, Hoh A:875, Hoh A:846, Hoh A:978, Tyr A:510, Ser A:511, Tyr A:196
<b>Costunolide</b>	-6,2	3	Gln A:110, Ile A:106, Gln A:107	-6,8	3	Trp A:349, PheA:40, Ser A:47

<b>Dehydrocostus lactone</b>	-6,2	7	Leu A:287, Hoh A:482, Hoh A:443, Hoh A:405, Hoh A:429, Met A:276, Leu A:272	-6,7	9	Tyr A:127, Phe A:504, His A:505, Arg A:273, Hoh A:840, Hoh A:963, Hoh A:815, Hoh A:1039, Hoh A:1085
<b>Costus lactone</b>	-5,5	6	Asn A:133, Gly A:195, Hoh A:419, Hoh A:481, Hoh A:480, Hoh A:414	-6,7	4	Trp A:349, Hoh A:952, Phe A:40, Ser A:47
<b>Thymol</b>	-5,2	3	Glu A:270, Asn A:221, Phe A:223	-5,1	6	Lys A:441, Ala A:413, Phe A:438, Hoh A:1056, Ile A:291, Hoh A:973
<b>P-cymene</b>	-4,9	3	Phe A:223, Glu A:270, Hoh A:431	-5,9	9	Val A:212, Leu A:91, Val A:209, Pro A:565, Leu A:95, Hoh A:847, Hoh A:928, Hoh A:946, Hoh A:959
<b>Limonene</b>	-4,5	6	Hoh A:449, Trp A:207, Phe A:291, Phe A:3, Leu A:282, Lys A:5	-5,4	7	Met A:366, Ala A:413, Ile A:291, Phe A:438, Hoh A:973, Hoh A:858, Hoh A:989

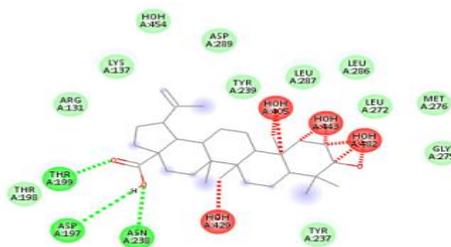
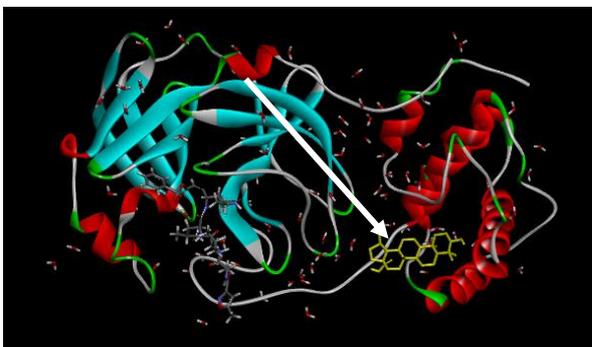
**Tableau 21:** les structures 3D des ligands avec le récepteur 6LU7 et leurs interactions. (Les ligands sont colorés en jaune et indiqués par une flèche blanche)

Structure 3D des ligands-récepteurs	Résidus d'acides aminés résultant de l'interaction entre les ligands-récepteurs
	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>van der Waals</li> <li>Unfavorable Bump</li> <li>Alkyl</li> </ul>
6LU7 + Dehydrocostus lactone	
	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>van der Waals</li> <li>Unfavorable Bump</li> <li>Pi-Anion</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>
6LU7 + P-cymene	
	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>van der Waals</li> <li>Unfavorable Bump</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>
6LU7 + Limonene	



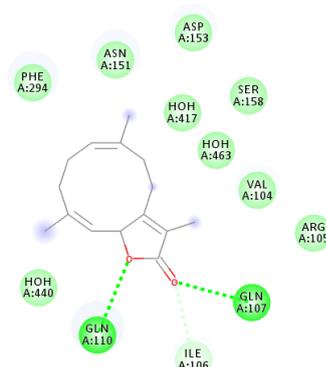
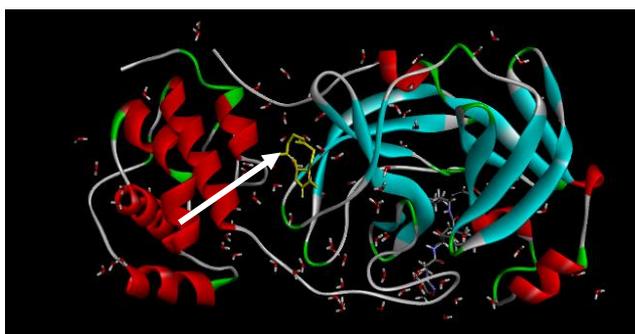
Interactions  
 van der Waals  
 Conventional Hydrogen Bond  
 Pi-Anion  
 Pi-Alkyl

6LU7 + Thymol



Interactions  
 van der Waals  
 Unfavorable Bump  
 Conventional Hydrogen Bond

6LU7 + Acide bétulinique

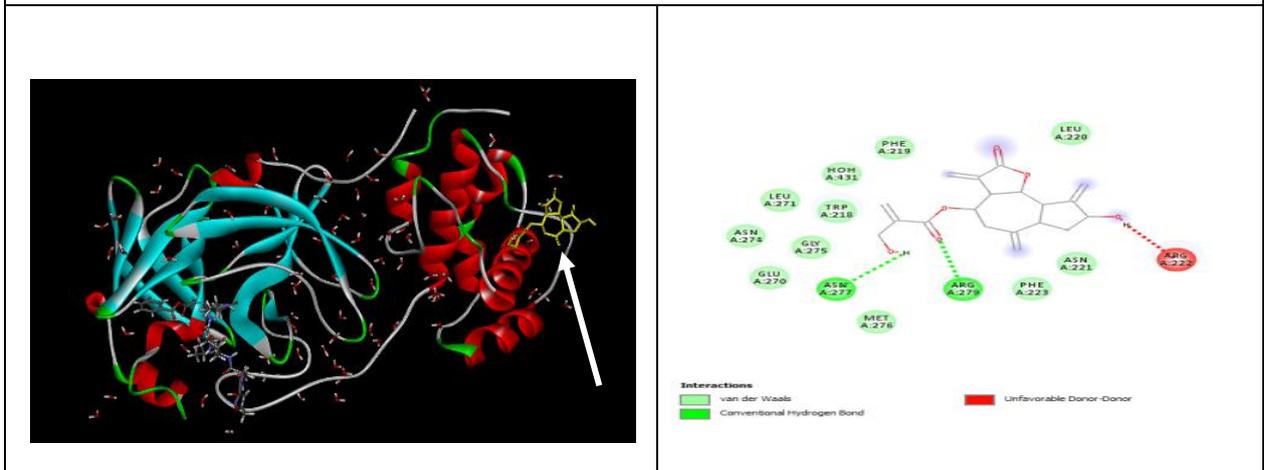


Interactions  
 van der Waals  
 Conventional Hydrogen Bond  
 Carbon Hydrogen Bond

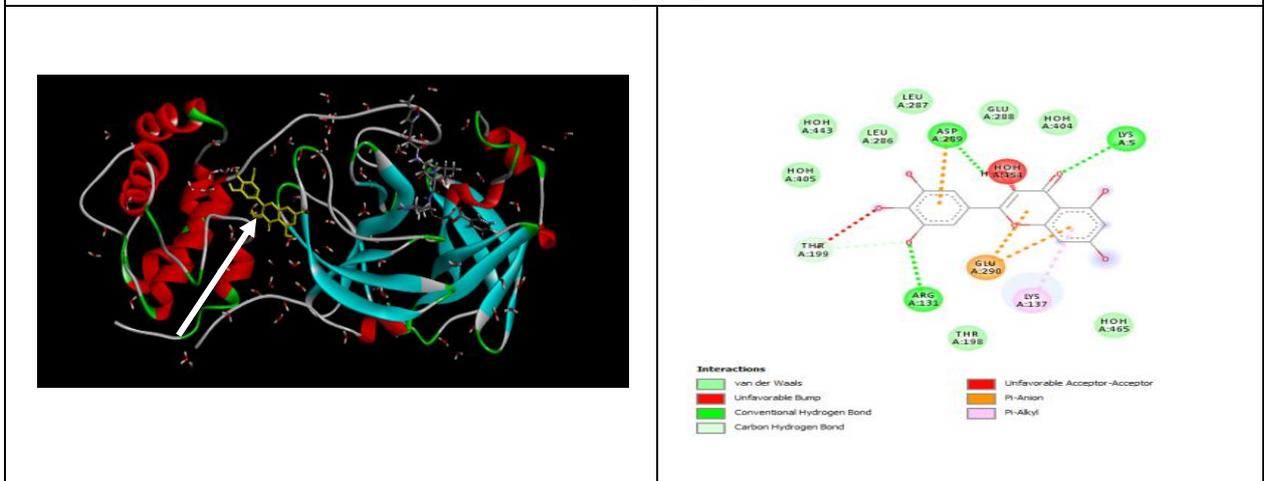
6LU7 + Costunolide



6LU7 + Costus lactone

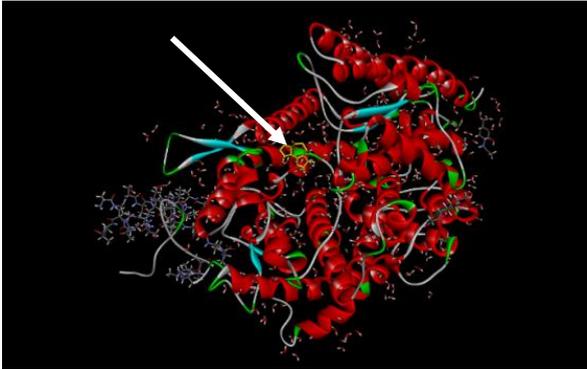
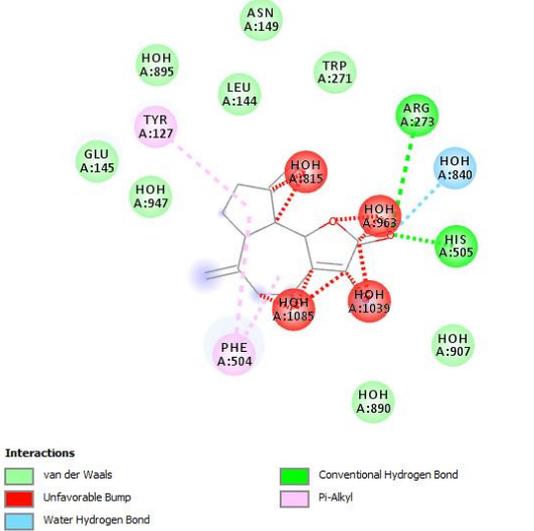
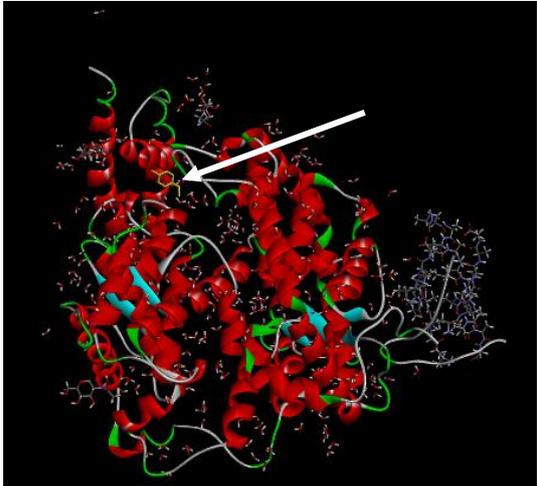
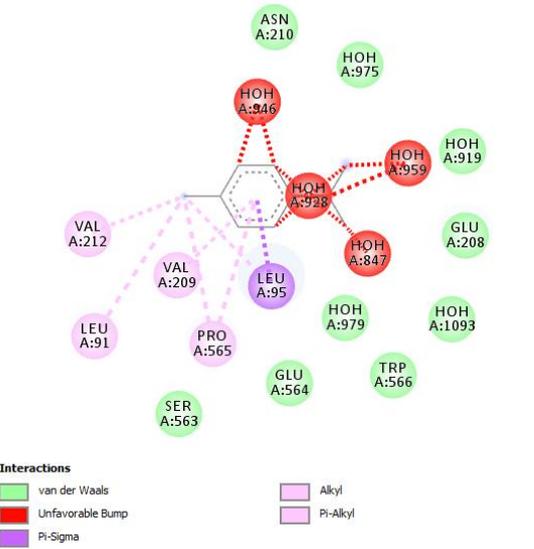


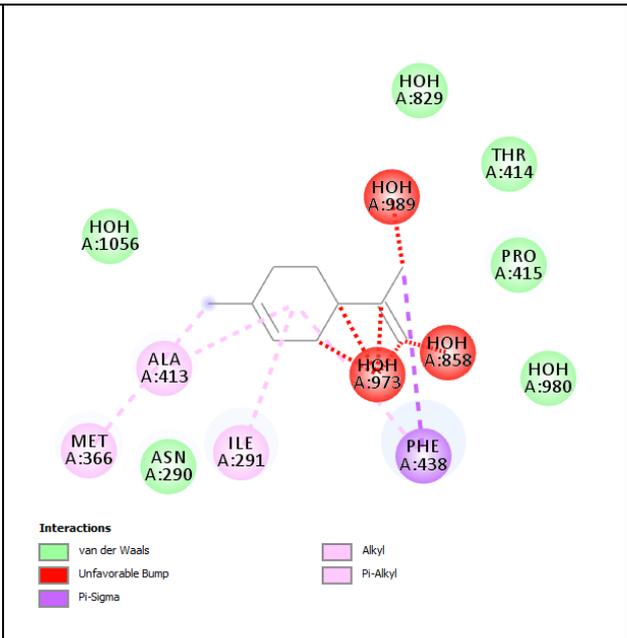
6LU7 + Cyanopicrin



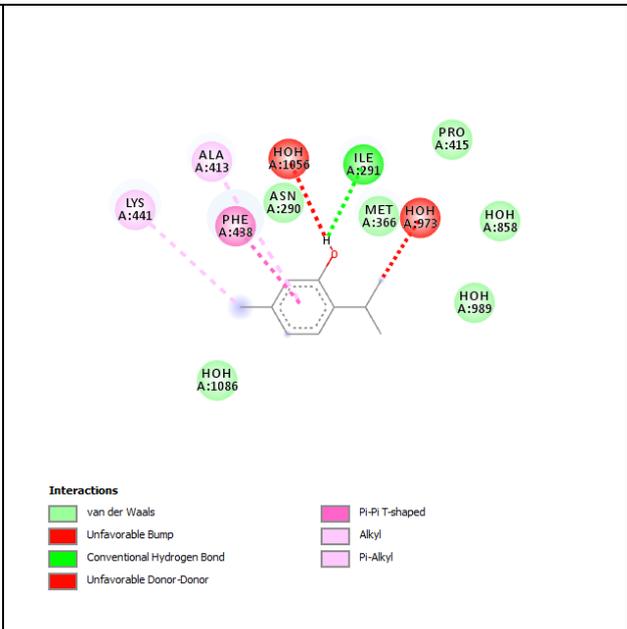
6LU7 + Myreletin

**Tableau 22** : les structures 3D des ligands avec le récepteur ACE2 et leurs interactions. (Les ligands sont colorés en jaune et indiqués par une flèche blanche)

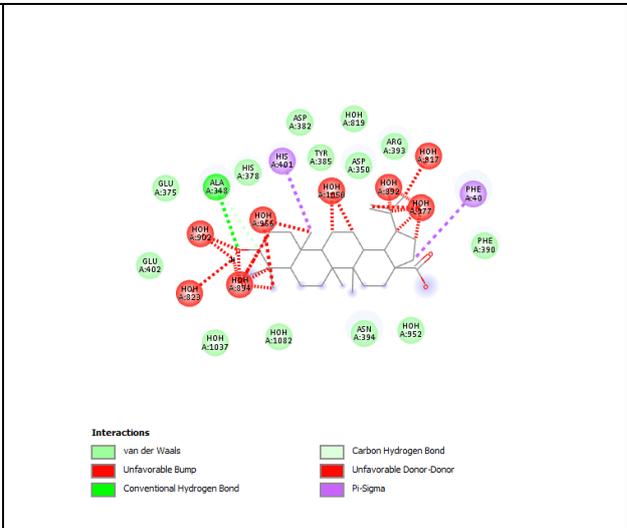
Structure 3D des ligands-récepteurs	Résidus d'acides aminés résultant de l'interaction entre les ligands-récepteurs
	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>van der Waals</li> <li>Unfavorable Bump</li> <li>Water Hydrogen Bond</li> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>
<p>ACE2 + Dehydrocostus lactone</p>	
	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>van der Waals</li> <li>Unfavorable Bump</li> <li>Pi-Sigma</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>
<p>ACE2 + P-cymene</p>	



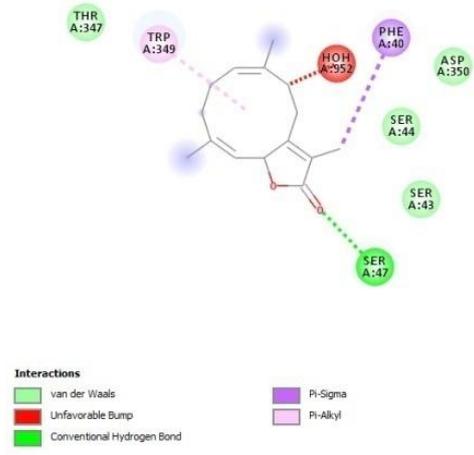
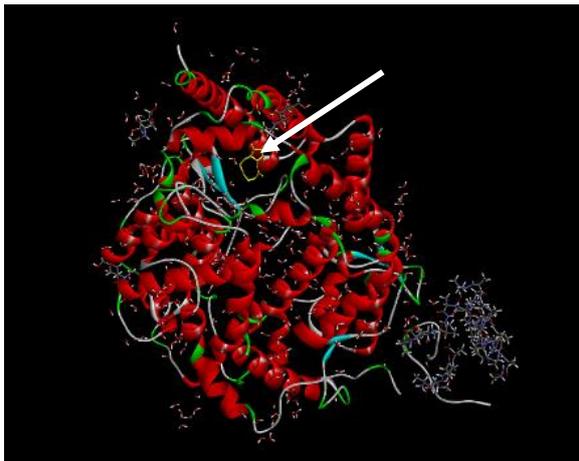
ACE2 + Limonene



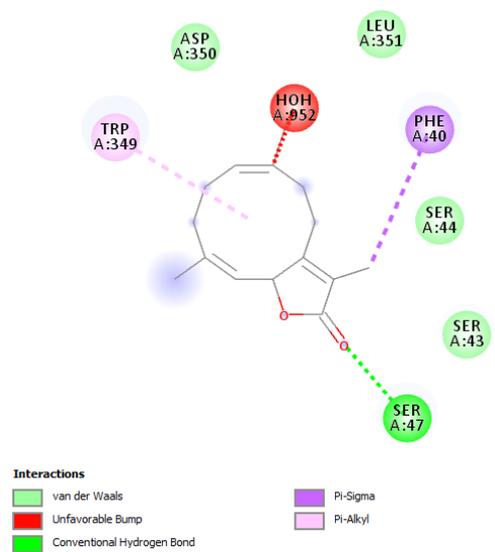
ACE2 + Thymol



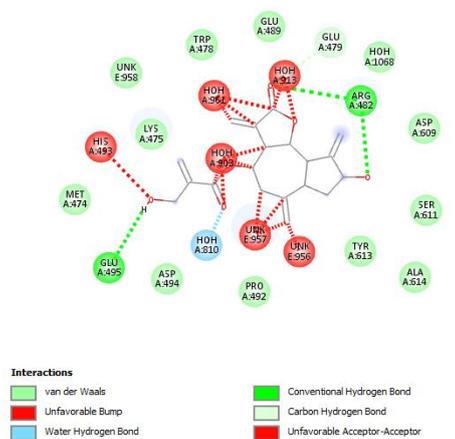
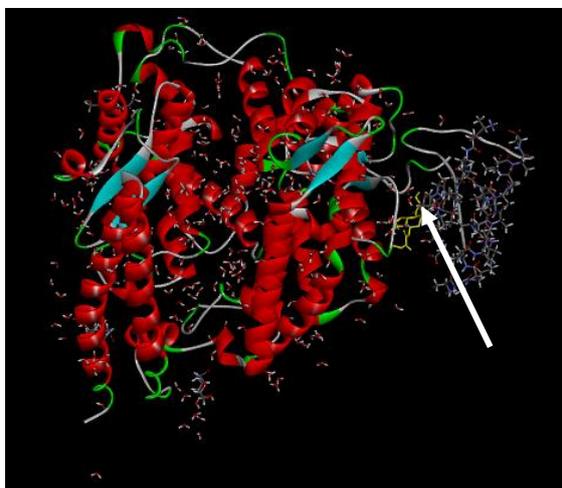
ACE2 + Acide bétulinique



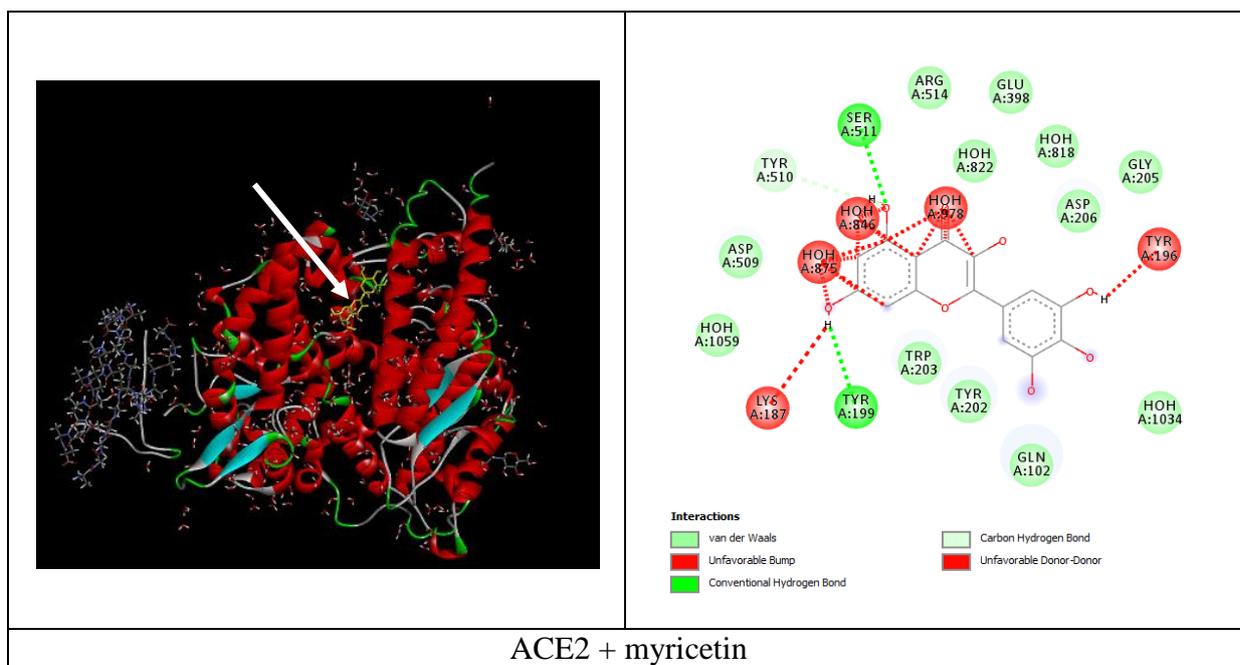
ACE2 + costunolide



ACE2 + costus lactone



ACE2 + cyanopicrin



**Tableau 23** : Résultats des calculs des propriétés physicochimiques des ligands de *Saussurea costus* selon la règle de cinq de Lipinski.

Ligands	Masse moléculaire ( $\leq 500$ daltons)	Bande d'hydrogène donneur (HBD) ( $\leq 5$ )	Bande d'hydrogène accepteur (HBA) ( $\leq 10$ )	LOG P ( $\leq 5$ )	Nombre de rotules
Acide bétulinique	456,7	2	3	<b>7,0895</b>	2
Cyanopicrin	346,4	2	6	1,0576	4
Myricetin	318,23	<b>6</b>	8	1,6936	1
Costunolide	232,32	0	2	3,5508	0
Dehydrocostus lactone	230,30	0	2	3,0166	0
Costus lactone	232,32	0	2	3,5508	0
Thymol	150,22	1	1	2,8240	1
P-cymene	134,22	0	0	3,1184	1
Limonene	136,23	0	0	3,3089	1

On remarque dans le **tableau 23** que l'acide bétulinique et la myricetin ne répondent pas à la règle de cinq de Lipinski, cela indique une mauvaise biodisponibilité *in vivo*, et donc une moindre efficacité bien que les deux molécules aient les meilleurs scores de docking avec les deux récepteurs utilisés.

Les sept autres molécules étudiées répondent parfaitement à cette règle, ce qui suggère théoriquement qu'ils n'auraient pas des problèmes avec la biodisponibilité *in vivo*.

Les résultats des scores après le docking moléculaire mentionnées dans le tableau 20 ont montrés que les 7 composés de *Saussurea costus* présentaient les meilleures énergies de liaison avec la protéine cible 6LU7 à savoir, Cyanopicrin, Costunolide, Dehydrocostus lactone, Costus lactone, Thymol, P-cymene, Limonene, et l'énergie de liaison est de -6.6, -6.2, -6.2, -5.5, -5.2, -4.9, -4.5 Kcal/mol, respectivement. Parallèlement ils présentaient aussi des énergies de liaison plus forts avec l'enzyme de conversion de l'angiotensine humaine native (ACE2) à savoir, Cyanopicrin, Costunolide, Dehydrocostus lactone, Costus lactone, P-cymene, Limonene, Thymol, avec -7.3, -6.8, -6.7, -6.7, -5.9, -5.4, -5.1 Kcal/mol, respectivement.

Les molécules qui avaient l'énergie de liaison la plus faible du score de docking ont été considérées comme la meilleure molécule et inhibant le récepteur cible car l'énergie de liaison la plus faible correspond à une affinité de liaison plus élevée (Simon et al., 2017).

L'efficacité des liaisons des ligands au sein des sites actifs de la 6LU7 et de l'ACE2 a été étudiée à l'aide du logiciel BIOVIA Discovery Studio Visualizer qui permet de visualiser l'interaction ligand-protéine.

Les résultats illustrés dans les **tableaux 20, 21 et 22** montrent que les interactions des liaisons des 7 ligands avec les 2 récepteurs utilisés ont produit plusieurs résidus d'acides aminés, pour que l'on trouve à savoir, Cyanopicrin, Costunolide, Dehydrocostus lactone, Costus lactone, Thymol, P-cymene, Limonene, le nombre est de 3, 3, 7, 6, 3, 3, 6 résidus avec la 6LU7, respectivement et 10, 3, 9, 4, 6, 9, 7 résidus avec l'ACE2, respectivement.

Les résidus d'acides aminés sont responsables des interactions hydrophiles et hydrophobes, qui ont été considérées comme un acteur important dans la liaison de ces types d'inhibiteurs à l'intérieur du site actif de la protéine cible 6LU7 (P. Pandey et al., 2021).

Les études scientifiques récentes montrent clairement que le SRAS-CoV2 pénètre dans la cellule hôte via le récepteur de l'enzyme de conversion de l'angiotensine 2 (ACE2) (Dhanasekaran et Pradeep, 2020), nos résultats montre que la Dehydrocostus lactone révèlent une grande affinité de liaison potentielle avec l'ACE2 et la 6LU7 et présente aussi le nombre le plus élevé de résidus d'acides aminés résultent après l'interaction avec les deux récepteurs, de ce fait il peuvent interférer l'interaction hôte-virus.

En résumé, notre présente étude a tenté d'explorer le potentiel de composés naturels efficaces à partir de *Saussurea costus* contre le COVID-19, Nous avons sélectionné 9 composés efficaces de cette plante et sur 9 composés 7 composés trouvés comme les inhibiteurs les plus puissants contre 6LU7 et contre l'ACE2.

Les résultats de cette étude *in silico* montre que la Cyanopicrin, Costunolide, Dehydrocostus lactone, Costus lactone, Thymol, P-cymene et Limonene ont une meilleure affinité contre la protéase principale de COVID 19 et le récepteur ACE2. Les résultats obtenus montrent également que la Dehydrocostus lactone s'est révélé le meilleur inhibiteur potentiel contre la 6LU7 et ACE2.

La limite de cette étude réside dans sa nature *in silico*. C'est pourquoi nos résultats doivent être confirmés par des études *in vitro* et même sur des patients atteints de COVID-19 qui

pourraient étayer nos conclusions pour lesquels jusqu'à aujourd'hui aucun traitement spécifique n'existe.

Pour notre plante étudiée, outre leurs effets indirects sur la COVID-19, tels que la diminution des complications et principaux symptômes en raison de leurs effets anti-inflammatoires, antiallergique, antioxydant, et autres, nos résultats suggèrent que les molécules de *Saussurea costus* peuvent affecter directement la particule virale à cause de leurs effets immunomodulateurs. Pour cette raison, leur efficacité concernant le COVID-19, mérite des recherches plus approfondies.

### Etude 2: Les inflammatoires respiratoire

Après la réalisation du Doking moléculaire, les résultats des scores entre les ligands et le récepteur TLR6 sont représentés dans le **tableau 24**.

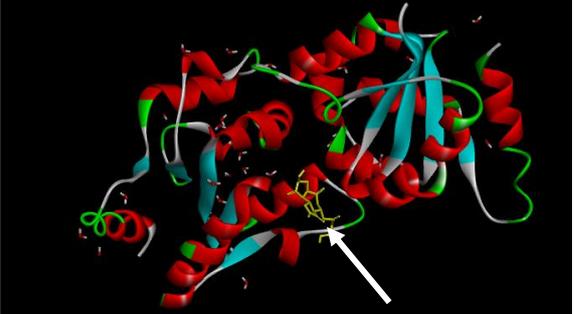
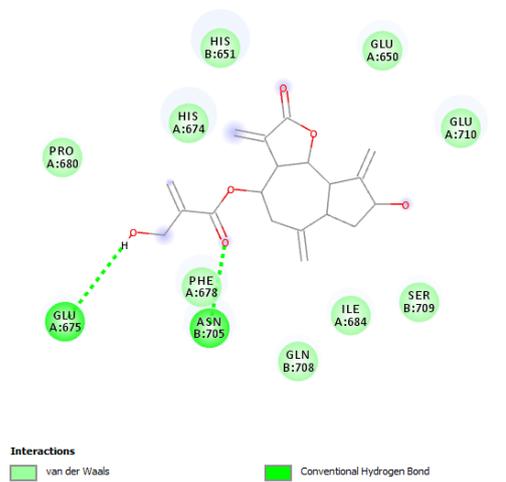
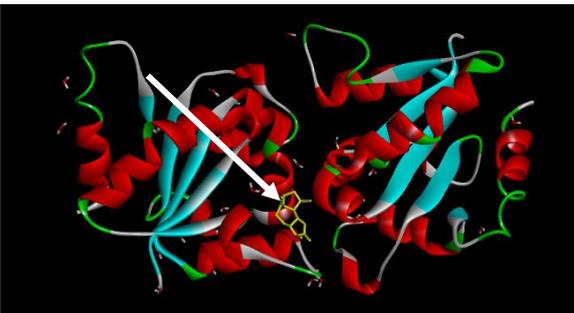
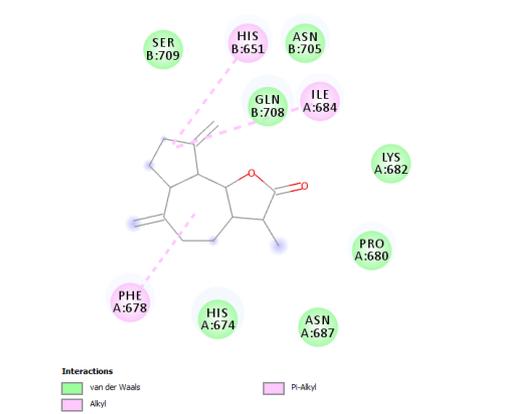
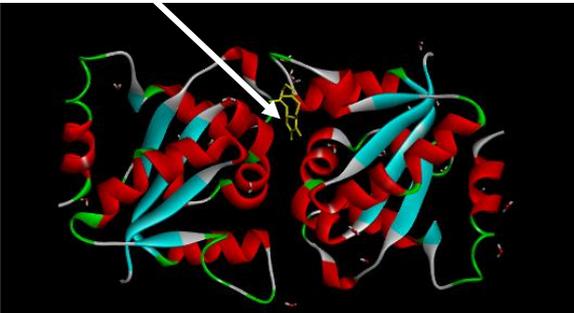
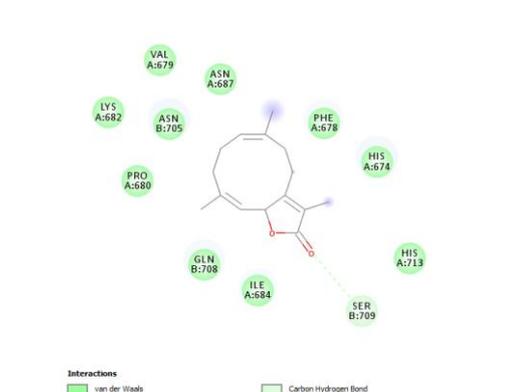
Les différentes interactions induites entre les ligands et le récepteur TLR6 sont illustré dans le **tableau 25**.

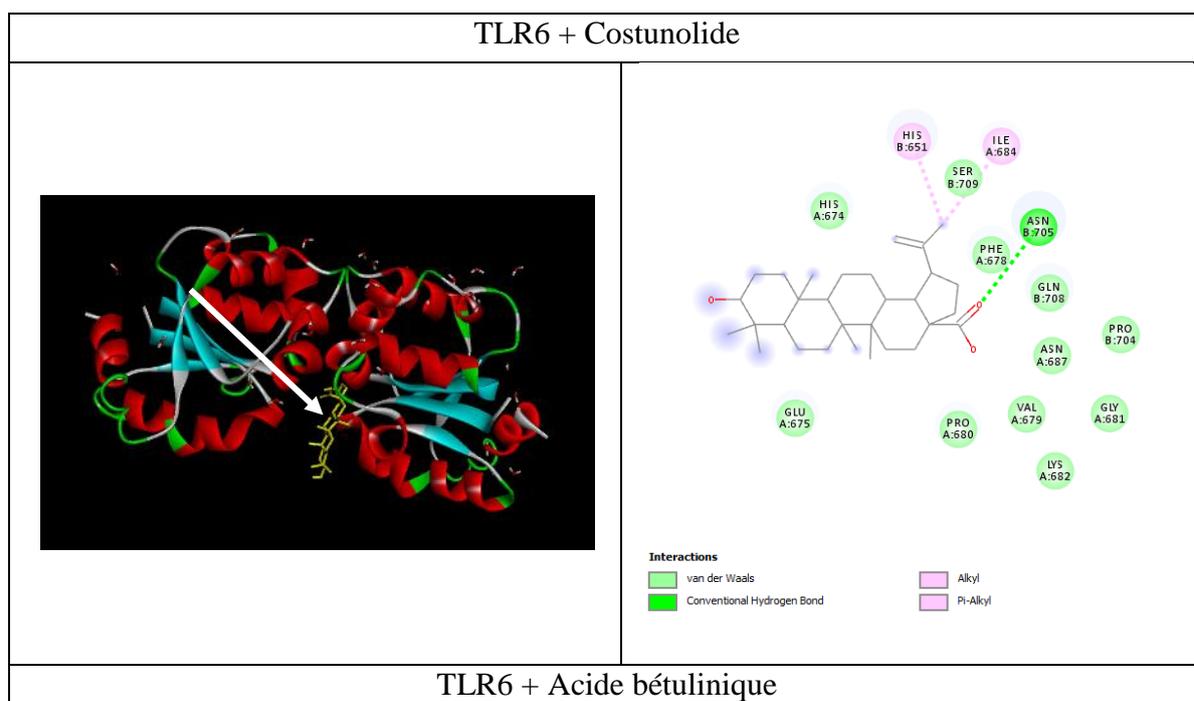
Les résultats des calculs des propriétés physicochimiques des ligands extraient à partir du *costus* sont figuré dans le **tableau 26**.

**Tableau 24:** Résultats des scores entre les ligands-récepteurs et leurs interactions.

Récepteur	Ligands	Meilleur score (kcal/mol)	Interaction des résidus d'acides aminés avec le ligand	
			Nombre	Les acides aminés
Tlr6	Cyanopicrine	-7.1	2	Glu A : 675, Asn B:705
	Dihydrodehydrocostus lactone	-7.4	3	His B:651, Ile A:684, Phe A:678
	Costunolide	-7.1	1	SerB:709
	Acide bétulinique	-7.7	3	His B:651, Ile A:684, Asn B:705

**Tableau 25:** les structures 3D des ligands avec le récepteur TLR6 et leurs interactions. (Les ligands sont colorés en jaune et indiqués par une flèche blanche)

Structure 3D des ligands-récepteurs	Résidus d'acides aminés résultent de l'interaction entre les ligands-récepteurs
	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>van der Waals</li> <li>Conventional Hydrogen Bond</li> </ul>
<p>TLR6 + Cyanopicine</p>	
	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>van der Waals</li> <li>Alkyl</li> <li>Pi-Alkyl</li> </ul>
<p>TLR6 + Dihydrodehydrocostus lactone</p>	
	 <p><b>Interactions</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>van der Waals</li> <li>Carbon Hydrogen Bond</li> </ul>



**Tableau 26:** Résultats des calculs des propriétés physicochimiques des ligands de *Saussurea costus* selon la règle de cinq de Lipinski

Ligands	Masse moléculaire (≤500 daltons)	Bande d'hydrogène donneur (HBD) (≤5)	Bande d'hydrogène accepteur (HBA) (≤10)	LOG P (≤5)	Nombre de rotules
Acide bétulinique	456,7	2	3	<b>7,0895</b>	2
Cyanopictin	346,4	2	6	1,0576	4
Costunolide	232,32	0	2	3,5508	0
Dihydrodehydrocostus lactone	232,3173	0	2	3,0965	0

Selon le **tableau 26** et comme mentionné précédemment dans l'étude 1: covid-19, l'acide bétulinique ne répondent pas au règle de cinq de Lipinski, cela le rend n'aurait pas une biodisponibilité *in vivo*, et donc une moindre efficacité.

Les trois autres molécules étudiées répondent parfaitement à cette règle, ce qui suggère théoriquement qu'ils n'auraient pas des problèmes avec la biodisponibilité *in vivo*.

D'après les scores obtenus dans le **tableau 24** ont observent que les trois ligands utilisés présentent une meilleure affinité aux récepteur TLR6 avec des énergies de liaisons proche (-7.1 pour la Cyanopictine et le Costunolide, et -7.4 pour Dihydrodehydrocostus lactone).

Le rapprochement de score entre ces complexes peut être expliqué par la fixation des différents ligands sur le même site actif du récepteur (récepteur qui a une conformation

dimérique), pour cette raison que la pose avec la plus faible énergie de liaison ou d'affinité de liaison à été extraite et alignée avec la structure du récepteur pour une analyse approfondie.

L'analyse des ligands ancrés avec la protéine a mis en évidence certaines interactions importantes opérant au niveau moléculaire comme les liaisons hydrogène entre les résidus Glu : 675, Asn :705, Ser : 709 et les interactions de van der waals entre les résidus Pro :680, His :674, His :651, Glu :650, Glu :710, Glu :710, Glu :708, Ile :684, Ser :709, Lys :682, Pro :680.

La vue 2D des interactions protéines-ligands des meilleures poses générée par Biovia Discovery Visualiser est illustrée dans le **tableau 25**. Indique que les liaisons hydrogènes et les interactions de van der waals contribuaient de manière significative à sa liaison au ligand et que le composé sélectionné comme inhibiteur puissant avait une affinité de liaison minimale. Donc on peut dire que le complexe protéine-ligand est stabilisé principalement par des liaisons hydrogènes et les interactions de van der waals.

Selon (Madhavi et al., 2012) les extraits méthanoliques du costus sert comme des inhibiteurs de la production d'oxyde nitrique, inhibe la prolifération des lymphocytes. En outre, L'extrait au méthanol total de Saussurea costus a montré un puissant inhibiteur effet sur la production de TNF- $\alpha$  (cytokine pro- inflammatoire) dans le macrophage murin.

## **Conclusion et perspectives**

## Conclusion et perspectives

Dans le but de rechercher de nouvelles molécules à intérêt thérapeutique, nous nous sommes intéressés à hausser les capacités de *Saussurea costus* par une caractérisation phytochimique et l'évaluation des activités biologiques. L'extraction des racines de la plante a permis d'obtenir des rendements qui diffèrent en fonction de la masse de la poudre et la méthode d'extraction utilisées. L'activité antioxydante des extraits méthanoliques du *costus* a été évaluée par la méthode de réduction du radical libre DPPH. L'activité antimicrobienne a été déterminé sur trois souches bactériennes par la méthode de diffusion sur milieu gélosé, ces résultats indiquent que les extraits méthanoliques possède une activité importante vis-à-vis les souches utilisées. Le Docking moléculaire réalisée par logiciel AutoDock vina a montré que les molécules bioactives du *costus* seront utiles pour la conception des nouveaux médicaments moins toxique pour le traitement des infections respiratoires et le COVID-19, pour cette raison les patients devraient être invités à participer à des essais cliniques pour prouver ses études. Il ressort du présent travail que *Saussurea costus* est un produit intéressant riche en molécules bioactives ce qui permet d'ouvrir des perspectives expérimentales pour obtenir une vue approfondie sur les mécanismes moléculaire intervenant dans les effets pharmacologiques observés :

- Le développement d'un médicament moins toxique et efficace pour le traitement des l'infections respiratoire.
- La réalisation des tests antimicrobiens sur des souches fongiques.
- Effectuer une analyse par chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse chromatographique (LCMS).

## *Références bibliographiques*

## *Références bibliographique*

- Abdallah, E. M., Qureshi, K. A., Ali, A. M., & Elhassan, G. O. (2017). Evaluation of some biological properties of *Saussurea costus* crude root extract. *Biosci Biotech Res Comm*, 10(4), 601-611.
- Abe, E., Delyle, S. G., & Alvarez, J. C. (2010). *Extraction liquide-liquide: théorie, applications, difficultés*. Paper presented at the Annales de Toxicologie Analytique.
- Addy, M. (2002). Dentine hypersensitivity: new perspectives on an old problem. *International Dental Journal*, 52(S5P2), 367-375.
- Ahvazi, M., Khalighi-Sigaroodi, F., Charkhchian, M. M., Mojab, F., Mozaffarian, V.-A., & Zakeri, H. (2012). Introduction of medicinal plants species with the most traditional usage in Alamut region. *Iranian journal of pharmaceutical research: IJPR*, 11(1), 185.
- Aigrain, E. J., & Burtin, P. (1995). Les corticoïdes en pédiatrie. *Journal de pédiatrie et de puériculture*, 5(8), 264-267.
- Al Zamil, W. A. A. (2019). Treatment of the disease of virginity Indian premium-an objective modern study. *Basic Education College Magazine For Educational and Humanities Sciences*(43).
- Amara, U., Khan, A., Laraib, S., Wali, R., Sarwar, U., Ain, Q. T., & Shakeel, S. (2017). Conservation status and therapeutic potential of *Saussurea lappa*: An overview. *American Journal of Plant Sciences*, 8(03), 602.
- Anaya, J.-M. (2012). Common mechanisms of autoimmune diseases (the autoimmune tautology). *Autoimmunity reviews*, 11(11), 781-784.
- Anderson, J. M. (1993). Mechanisms of inflammation and infection with implanted devices. *Cardiovascular Pathology*, 2(3), 33-41.
- Annae, D. (2010). Place des corticoïdes dans le sepsis grave. *Société française de médecine d'urgence*.
- Arrault, A. (2007). *Stratégies de docking-scoring assistées par analyse de données. Application au criblage virtuel des cibles thérapeutiques COX-2 et PPAR gamma*. Université d'Orléans.
- Azam, S. S., & Abbasi, S. W. (2013). Molecular docking studies for the identification of novel melatonergic inhibitors for acetylserotonin-O-methyltransferase using different docking routines. *Theoretical Biology and Medical Modelling*, 10(1), 1-16.
- Bacchi, S., Palumbo, P., Sponta, A., & Coppolino, M. (2012). Clinical pharmacology of non-steroidal anti-inflammatory drugs: a review. *Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents)*, 11(1), 52-64.
- Barsoum, R. S. (2006). Parasitic infections in transplant recipients. *Nature Clinical Practice Nephrology*, 2(9), 490-503.

- Beigelman-Aubry, C., Godet, C., & Caumes, E. (2012). Lung infections: the radiologist's perspective. *Diagnostic and interventional imaging*, 93(6), 431-440.
- Bennick, A. (2002). Interaction of plant polyphenols with salivary proteins. *Critical Reviews in Oral Biology & Medicine*, 13(2), 184-196.
- Bentabet, N., Boucherit-Otmani, Z., & Boucherit, K. (2014). Composition chimique et activité antioxydante d'extraits organiques des racines de *Fredolia aretioides* de la région de Béchar en Algérie. *Phytothérapie*, 12(6), 364-371.
- Bondet, V., Brand-Williams, W., & Berset, C. (1997). Kinetics and Mechanisms of Antioxidant Activity using the DPPH. Free Radical Method. *LWT-Food Science and Technology*, 6(30), 609-615.
- Bonnotte, B. (2004). Physiopathologie des maladies auto-immunes. *La revue de médecine interne*, 25(9), 648-658.
- Bosnak, M., Levent Yilmaz, H., Ece, A., Yildizdas, D., Yolbas, I., Kocamaz, H., Bosnak, V. (2009). Severe scorpion envenomation in children: Management in pediatric intensive care unit. *Human & experimental toxicology*, 28(11), 721-728.
- Bougandoura, N., & Bendimerad, N. (2013). Evaluation de l'activité antioxydante des extraits aqueux et méthanolique de *Satureja calamintha* ssp. *Nepeta* (L.) Briq. *Nature & Technology*(9), 14.
- Butola, J. S., & Samant, S. (2006). Seed viability of *Saussurea costus*. *Journal of Tropical Medicinal Plants*, 7(2), 197.
- Cardenas, J. (2019). Qu'est-ce qu'une infection pulmonaire ? Retrieved 10th of July, 2021, from <https://www.doctissimo.fr/sante/maladie-pulmonaire/infection-pulmonaire-description>.
- Cascella, M., Rajnik, M., Aleem, A., Dulebohn, S., & Di Napoli, R. (2021). Features, evaluation, and treatment of coronavirus (COVID-19). *StatPearls*.
- Chadwick, M., Trewin, H., Gawthrop, F., & Wagstaff, C. (2013). Sesquiterpenoids lactones: benefits to plants and people. *International journal of molecular sciences*, 14(6), 12780-12805.
- Charifson, P. S., Corkery, J. J., Murcko, M. A., & Walters, W. P. (1999). Consensus scoring: A method for obtaining improved hit rates from docking databases of three-dimensional structures into proteins. *Journal of medicinal chemistry*, 42(25), 5100-5109.
- Chiolero, A., Würzner, G., & Burnier, M. (2000). Les inhibiteurs sélectifs de la cyclooxygénase de type 2: moins d'effets rénaux que les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques? *Néphrologie*, 21(8), 425-430.
- Cho, J. Y., Baik, K. U., Jung, J. H., & Park, M. H. (2000). In vitro anti-inflammatory effects of cynaropicrin, a sesquiterpene lactone, from *Saussurea lappa*. *European Journal of Pharmacology*, 398(3), 399-407.
- Cookson, W. O., Cox, M. J., & Moffatt, M. F. (2018). New opportunities for managing acute and chronic lung infections. *Nature Reviews Microbiology*, 16(2), 111-120.

- Cordell, G. A. (1976). Biosynthesis of sesquiterpenes. *Chemical Reviews*, 76(4), 425-460.
- Cruse, J. M., & Lewis, R. E. (1999). Types I, II, III, and IV Hypersensitivity *Atlas of immunology* (pp. 225-245): Springer.
- Dantas, G., Sommer, M. O., Oluwasegun, R. D., & Church, G. M. (2008). Bacteria subsisting on antibiotics. *Science*, 320(5872), 100-103.
- Davis, C. P. (2020). Bacterial Infections 101 Retrieved 10th of July, 2021 from [https://www.onhealth.com/content/1/bacterial\\_infections](https://www.onhealth.com/content/1/bacterial_infections)
- De Castro, M. L., & Garcia-Ayuso, L. (1998). Soxhlet extraction of solid materials: an outdated technique with a promising innovative future. *Analytica chimica acta*, 369(1-2), 1-10.
- Deabes, M., Aboulthana, W., Marzouk, E. E.-D., Mohamed, M. I., & Ahmed, K. A. (2021). Evaluation of hepato-and neuroprotective effect of chemical constituents in *Saussurea costus* extract against the toxicity induced by chloropyrofos ethyl in rats. *Egyptian Journal of Chemistry*, 64(2), 631-647.
- Deabes, M. M., Fatah, A.-E., Sally, I., Salem, S. H. E., & Naguib, K. M. (2021). Antimicrobial activity of bioactive compounds extract from *Saussurea costus* against food spoilage microorganisms. *Egyptian Journal of Chemistry*, 64(6), 9-10.
- Demoly, P., & Bousquet, J. (2003). Les nouveaux antihistaminiques dans la rhinite. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 43(1), 64-68.
- Denis, B., & Lortholary, O. (2013). Infections fongiques pulmonaires chez les patients séropositifs pour le VIH. *Revue des maladies respiratoires*, 30(8), 682-695.
- Dhanasekaran, S., & Pradeep, P. (2020). Scope of phytotherapeutics in targeting ACE2 mediated Host-Viral Interface of SARS-CoV2 that causes COVID-19.
- Dispenza, M. C. (2019). *Classification of hypersensitivity reactions*. Paper presented at the Allergy & Asthma Proceedings.
- Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Boutassouna, D., Stocker, P., & Vidal, N. (2006). Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food chemistry*, 97(4), 654-660.
- Dutau, G., Micheau, P., Didier, A., Rancé, F., Brémont, F., & Murriss-Espin, M. (2001). Antihistaminiques H1. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 41(1), 74-84.
- El-Rahman, G. I. A., Behairy, A., Elseddawy, N. M., Batiha, G. E.-S., Hozzein, W. N., Khodeer, D. M., & Abd-Elhakim, Y. M. (2020). *Saussurea lappa* ethanolic extract attenuates triamcinolone acetonide-induced pulmonary and splenic tissue damage in rats via modulation of oxidative stress, inflammation, and apoptosis. *Antioxidants*, 9(5), 396.
- Erdman Jr, J. W., Balentine, D., Arab, L., Beecher, G., Dwyer, J. T., Folts, J., . . . Mazza, G. (2007). Flavonoids and heart health: proceedings of the ILSI North America flavonoids workshop, May 31–June 1, 2005, Washington, DC. *The Journal of nutrition*, 137(3), 718S-737S.

Ferdjioui, S. (2018). *Activités antioxydante et antimicrobienne des extraits méthanoliques et de l'huile essentielle de la plante mentha rotundifolia.*

Freymuth, F., Vabret, A., Brouard, J., Duhamel, J., Guillois, B., Petitjean, J., . . . Proust, C. (1998). Épidémiologie de l'infection virale et asthme. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 38(4), 319-325.

Garg, S. S., Gupta, J., Sharma, S., & Sahu, D. (2020). An insight into the therapeutic applications of coumarin compounds and their mechanisms of action. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*, 152, 105424.

Gazzola, M. (2019). Le gain de force du muscle lisse des voies aériennes dans l'asthme: une étude translationnelle.

Ghalim, N., El-Hafny, B., Sebti, F., Heikel, J., Lazar, N., Moustanir, R., & Benslimane, A. (2000). Scorpion envenomation and serotherapy in Morocco. *The American journal of tropical medicine and hygiene*, 62(2), 277-283.

Ghedira, K. (2005). Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*, 3(4), 162-169.

Gilad, Y., & Senderowitz, H. (2014). Docking studies on DNA intercalators. *Journal of chemical information and modeling*, 54(1), 96-107.

Gokhale, A., Damre, A., Kulkarni, K., & Saraf, M. (2002). Preliminary evaluation of anti-inflammatory and anti-arthritic activity of *S. lappa*, *A. speciosa* and *A. aspera*. *Phytomedicine*, 9(5), 433-437.

Guinoiseau, E. (2010). *Molécules antibactériennes issues d'huiles essentielles: séparation, identification et mode d'action.* Université de Corse.

Gülçin, İ., Huyut, Z., Elmastaş, M., & Aboul-Enein, H. Y. (2010). Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. *Arabian journal of chemistry*, 3(1), 43-53.

Gwari, G., Bhandari, U., Andola, H. C., Lohani, H., & Chauhan, N. (2013). Volatile constituents of *Saussurea costus* roots cultivated in Uttarakhand Himalayas, India. *Pharmacognosy research*, 5(3), 179.

Hamouda, C., & Salah, N. B. (2010). Envenimations scorpioniques en Tunisie. *Med. emergency*, 5, 24-32.

Hannoodee, S., & Nasuruddin, D. N. (2020). Acute inflammatory response. *StatPearls [Internet]*.

Harapan, H., Itoh, N., Yufika, A., Winardi, W., Keam, S., Te, H., . . . Mudatsir, M. (2020). Coronavirus disease 2019 (COVID-19): A literature review. *Journal of infection and public health*, 13(5), 667-673.

Hassan, R., & Masoodi, M. H. (2020). *Saussurea lappa*: A comprehensive review on its pharmacological activity and phytochemistry. *Current Traditional Medicine*, 6(1), 13-23.

Hasson, S. S. A., Al-Balushi, M. S., Al-Busaidi, J., Othman, M. S., Said, E. A., Habal, O., . . . AhmedIdris, M. (2013). Evaluation of anti-resistant activity of *Aucklandia* (*Saussurea*

lappa) root against some human pathogens. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 3(7), 557-562.

He, F., Deng, Y., & Li, W. (2020). Coronavirus disease 2019: What we know? *Journal of medical virology*, 92(7), 719-725.

Hoff, J., & Singleton, K. I. (1977). A method for determination of tannins in foods by means of immobilized protein. *Journal of Food Science*, 42(6), 1566-1569.

Holderness, J., Hedges, J. F., Daughenbaugh, K., Kimmel, E., Graff, J., Freedman, B., & Jutila, M. A. (2008). Response of  $\gamma\delta$  T cells to plant-derived tannins. *Critical Reviews™ in Immunology*, 28(5).

Jean, B. (2009). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.)*: Lavoisier.  
Jones, R. (2001). Nonsteroidal anti-inflammatory drug prescribing: past, present, and future. *The American journal of medicine*, 110(1), S4-S7.

Kamalpreet, L. K., Singh, A., Kaur, J., & Kaur, N. (2019). A brief review of remedial uses of *Saussurea lappa*. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 8(3), 4423-4430.

Karak, P. (2019). Biological activities of flavonoids: an overview. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 10(4), 1567-1574.

Khan, A. A., Brahim, J. S., Rowan, J. S., & Dionne, R. A. (2002). In vivo selectivity of a selective cyclooxygenase 2 inhibitor in the oral surgery model. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 72(1), 44-49.

Khan, M. A., Alam, A., Husain, S., Ahmed, S., Nazamuddin, M., & Ahmed, Z. Q. (2013). a potent herb of Unani medicine: a review. *Int J Curr Pharmacol Res*, 5, 1-4.

Khanbabaee, K., & Van Ree, T. (2001). Tannins: classification and definition. *Natural product reports*, 18(6), 641-649.

KITAGAWA, S., FUJISAWA, H., & SAKURAI, H. (1992). Scavenging effects of dihydric and polyhydric phenols on superoxide anion radicals, studied by electron spin resonance spectrometry. *Chemical and pharmaceutical bulletin*, 40(2), 304-307.

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

Klastersky, J. (1972). Etude experimentale et clinique des effets favorables et defavorables de la fièvre et de l'administration de corticoides au cours d'infections bacteriennes. *Acta Clinica Belgica*, 27(sup6), 8-84.

Kowalczyk, P., Madej, A., Paprocki, D., Szymczak, M., & Ostaszewski, R. (2020). Coumarin Derivatives as New Toxic Compounds to Selected K12, R1–R4 *E. coli* Strains. *Materials*, 13(11), 2499.

Kumar, D., Malviya, R., & Sharma, P. K. (2020). Corona virus: a review of COVID-19. *EJMO*, 4(1), 8-25.

- Kuniyal, C. P., Rawat, D. S., & Sundriyal, R. C. (2015). Cultivation of *Saussurea costus* cannot be treated as 'artificially propagated'. *Current Science*, 108(9), 1587-1589.
- Labaki, W. W., & Han, M. K. (2020). Chronic respiratory diseases: a global view. *The Lancet Respiratory Medicine*, 8(6), 531-533.
- Leclercq, P., & Malaise, M. (2004). Le médicament du mois. Etoricoxib (Arcoxia). *Revue médicale de Liege*, 59(5), 345-349.
- Lee, B.-K., Park, S.-J., Nam, S.-Y., Kang, S., Hwang, J., Lee, S.-J., & Im, D.-S. (2018). Anti-allergic effects of sesquiterpene lactones from *Saussurea costus* (Falc.) Lipsch. determined using in vivo and in vitro experiments. *Journal of ethnopharmacology*, 213, 256-261.
- Leruez-Ville, M. (2007). Diagnostic virologique des infections respiratoires☆. *Archives de pédiatrie*, 14(4), 404-409.
- Ludwiczuk, A., Skalicka-Woźniak, K., & Georgiev, M. (2017). Terpenoids *Pharmacognosy* (pp. 233-266): Elsevier.
- Macheix, J.-J., Fleuriot, A., & Jay-Allemand, C. (2005). *Les composés phénoliques des végétaux: un exemple de métabolites secondaires d'importance économique*: PPUR presses polytechniques.
- Madhavi, M., Mallika, G., Lokanath, N., Vishnu, M., Chetty, C. M., & Saleem, T. M. (2012). A review on phytochemical and pharmacological aspects of *Saussurea lappa*. *Int. J. Life Sci. Med. Res*, 2, 24-31.
- Madhuri, K., Elango, K., & Ponnusankar, S. (2012). *Saussurea lappa* (Kuth root): review of its traditional uses, phytochemistry and pharmacology. *Oriental Pharmacy and Experimental Medicine*, 12(1), 1-9.
- Martin, E. T., Kuypers, J., Wald, A., & Englund, J. A. (2012). Multiple versus single virus respiratory infections: viral load and clinical disease severity in hospitalized children. *Influenza and other respiratory viruses*, 6(1), 71-77.
- MAZRI, R. (2015). *Nouvelle approche des relations structures-activités dans des molécules antibiotiques*. Université Mohamed Khider-Biskra.
- McGettigan, P., & Henry, D. (2013). Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs that elevate cardiovascular risk: an examination of sales and essential medicines lists in low-, middle-, and high-income countries. *PLoS Med*, 10(2), e1001388.
- Mekinian, A., Queyrel, V., Durand-Joly, I., Moranne, O., Denis, G., Delhaes, L., . . . Hachulla, E. (2010). PCR *Pneumocystis jirovecii* positive chez les patients atteints de maladie auto-immune: Pneumocystose pulmonaire ou simple colonisation? *La Revue de Médecine Interne*, 31(3), 194-199.
- Mizgerd, J. P. (2006). Lung infection—a public health priority. *PLoS medicine*, 3(2), e76.
- Moldoveanu, B., Otmishi, P., Jani, P., Walker, J., Sarmiento, X., Guardiola, J., . . . Yu, J. (2009). Inflammatory mechanisms in the lung. *Journal of inflammation research*, 2, 1.

Molyneux, P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicryl-hydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity.

Moreira, M., Ponce, A., Del Valle, C., & Roura, S. (2005). Inhibitory parameters of essential oils to reduce a foodborne pathogen. *LWT-Food Science and Technology*, 38(5), 565-570.

Mpondo, M., Vandi, D., Ngouondjou, T., Mvogo, O., Embolo, E., & Dibond, S. (2017). Contribution des populations des villages du centre Cameroun aux traitements traditionnels des affections des voies respiratoires. *J. Anim. Plant Sci*, 32, 5223-5242.

Muller, S. (2017). Autophagie, auto-immunité et maladies auto-immunes. *médecine/sciences*, 33(3), 319-327.

Munos, B. (2009). Lessons from 60 years of pharmaceutical innovation. *Nature reviews Drug discovery*, 8(12), 959-968.

Muster, D. (2005). Médicaments de l'inflammation. *EMC-Stomatologie*, 1(1), 21-29.

Nadda, R. K., Ali, A., Goyal, R. C., Khosla, P. K., & Goyal, R. (2020). Aucklandia costus (syn. Saussurea costus): Ethnopharmacology of an endangered medicinal plant of the Himalayan region. *Journal of Ethnopharmacology*, 113199.

Naqvi, A. A., Mohammad, T., Hasan, G. M., & Hassan, M. (2018). Advancements in docking and molecular dynamics simulations towards ligand-receptor interactions and structure-function relationships. *Current topics in medicinal chemistry*, 18(20), 1755-1768.

Ngoua Meye Misso, R.-L. (2013). *Etude des maladies bactériennes humaines reconnues*. Projet tuteuré, UNIVERSITE DES SCIENCES ET TECHNIQUES DE MASUKU. Retrieved from [https://www.researchgate.net/publication/340270853\\_Etude\\_des\\_maladies\\_bacteriennes\\_humaines\\_reconnues](https://www.researchgate.net/publication/340270853_Etude_des_maladies_bacteriennes_humaines_reconnues)

Nonaka, G.-i. (1989). Isolation and structure elucidation of tannins. *Pure and Applied Chemistry*, 61(3), 357-360.

Ounissa, A., Ouahiba, B., Karima, Y., & Karim, A. (2019). CRIBLAGE PHYTOCHIMIQUE ET ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTIOXYDANTE DES FLAVONOÏDES DE LA VIGNE ROUGE DE LA VARIÉTÉ AHMAR BOUAMAR.

Palme, K. (2015). Review of the status, use, adulteration, cultivation, and trade of three threatened and intensively used medicinal plant taxa from the Himalayan region.

Panche, A., Diwan, A., & Chandra, S. (2016). Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*, 5.

Pandey, M. M., Rastogi, S., & Rawat, A. K. S. (2007). Saussurea costus: botanical, chemical and pharmacological review of an ayurvedic medicinal plant. *Journal of ethnopharmacology*, 110(3), 379-390.

Pandey, P., Khan, F., Kumar, A., Srivastava, A., & Jha, N. K. (2021). Screening of potent inhibitors against 2019 novel coronavirus (Covid-19) from Allium sativum and Allium cepa: An in silico approach. *Biointerface Res Appl Chem*, 11(1), 7981-7993.

Pietta, P.-G. (2000). Flavonoids as antioxidants. *Journal of natural products*, 63(7), 1035-1042.

Pillon, F. (2011). Les corticoïdes. *Actualités pharmaceutiques*, 503(50), 14-21.

Pipet, A., Colas, H., Wessel, F., & Magnan, A. (2012). Réactions d'hypersensibilité aux anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) chez l'enfant. *Journal de Pédiatrie et de Puériculture*, 25(5), 249-254.

Prajapat, M., Sarma, P., Shekhar, N., Avti, P., Sinha, S., Kaur, H., . . . Bansal, S. (2020). Drug targets for corona virus: A systematic review. *Indian journal of pharmacology*, 52(1), 56.

Punchard, N. A., Whelan, C. J., & Adcock, I. (2004). The journal of inflammation: BioMed Central.

Pyrzynska, K., & Pękal, A. (2013). Application of free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) to estimate the antioxidant capacity of food samples.

Rao, R. N., Raju, S. S., Babu, K. S., & Vadaparthy, P. R. (2013). HPLC determination of costunolide as a marker of *Saussurea lappa* and its herbal formulations. *Int J Biochem*, 3(1), 99-107.

Rao, S. N., Head, M. S., Kulkarni, A., & LaLonde, J. M. (2007). Validation studies of the site-directed docking program LibDock. *Journal of chemical information and modeling*, 47(6), 2159-2171.

Rarey, M., Kramer, B., Lengauer, T., & Klebe, G. (1996). A fast flexible docking method using an incremental construction algorithm. *Journal of molecular biology*, 261(3), 470-489.

reddy Peasari, J., sri Motamarri, S., Varma, K. S., Anitha, P., & Potti, R. B. (2018). Chromatographic analysis of phytochemicals in *Costus igneus* and computational studies of flavonoids. *Informatics in Medicine Unlocked*, 13, 34-40.

Roberts, C. A., & Buikstra, J. E. (2019). Bacterial infections *Ortner's Identification of pathological conditions in human skeletal remains* (pp. 321-439): Elsevier.

Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2005). Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical reviews in food science and nutrition*, 45(4), 287-306.

Semwal, R., Joshi, K., Pandian, A., Badoni, P., & Semwal, D. (2020). Biological applications and secondary metabolites of *Saussurea costus* (Falc.) Lipsch. *J. Convent. Knowl. Holist. Health*, 4, 201.

Simon, L., Imane, A., Srinivasan, K., Pathak, L., & Daoud, I. (2017). In silico drug-designing studies on flavanoids as anticolon cancer agents: Pharmacophore mapping, molecular docking, and Monte Carlo method-based QSAR modeling. *Interdisciplinary Sciences: Computational Life Sciences*, 9(3), 445-458.

Singh, R., Chahal, K., & Singla, N. (2017). Chemical composition and pharmacological activities of *Saussurea lappa*: A review. *Journal of Pharmacognosy & Phytochemistry*, 6, 1298-1308.

Singh, R., & Chahal, K. K. (2018). Phytochemical analysis and in vitro antioxidant capacity of different solvent extracts of *Saussurea lappa* L. roots. *J Pharma Phytochem*, 7(3), 427-432.

Singh, S. B., & Barrett, J. F. (2006). Empirical antibacterial drug discovery—foundation in natural products. *Biochemical pharmacology*, 71(7), 1006-1015.

Singh, S. S. (2006). Preclinical pharmacokinetics: an approach towards safer and efficacious drugs. *Current drug metabolism*, 7(2), 165-182.

Stevens, A., Lowe, J., & Young, B. (2004). *Anatomie pathologique*: De Boeck Supérieur.

Sutar, N., Garai, R., Sharma, U. S., Singh, N., & Roy, S. D. (2011). Antiulcerogenic activity of *Saussurea lappa* root. *Int J Pharm Life Sci*, 2(1), 516-520.

Tejaswi, J. K. D. (2018). Investigation of phytochemical activities of *Saussurea Lappa* CB clarke root extract. *World J Pharm Sci*, 6(8).

Tortora, G. J., & Derrickson, B. (2018). *Anatomie et physiologie*: De Boeck supérieur.

Trop, M. (2008). Les envenimations scorpioniques graves. *Médecine tropicale*, 68(4), 359.

Vento, S., Cainelli, F., & Temesgen, Z. (2008). Lung infections after cancer chemotherapy. *The lancet oncology*, 9(10), 982-992.

Verdonk, M. L., & Rees, D. C. (2008). Group efficiency: a guideline for hits-to-leads chemistry. *ChemMedChem: Chemistry Enabling Drug Discovery*, 3(8), 1179-1180.

Vigan, M. (2004). Place des antihistaminiques dans la prise en charge des urticaires. *Revue française d'allergologie et d'immunologie clinique*, 44(1), 120-124.

Wagner, K.-H., & Elmadfa, I. (2003). Biological relevance of terpenoids. *Annals of Nutrition and metabolism*, 47(3-4), 95-106.

WAKIT, F. (2008). Allergie aux acariens de la poussière Domestique.

Wei, H., Yan, L., Feng, W., Ma, G., Peng, Y., Wang, Z., & Xiao, P. (2014). Research progress on active ingredients and pharmacologic properties of *Saussurea lappa*. *Studies*, 43, 48.

Weill, B., & Batteux, F. (2003). *Immunopathologie et réactions inflammatoires*: De Boeck Supérieur.

Zahara, K., Tabassum, S., Sabir, S., Arshad, M., Qureshi, R., Amjad, M. S., & Chaudhari, S. K. (2014). A review of therapeutic potential of *Saussurea lappa*-An endangered plant from Himalaya. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 7, S60-S69.

Zioui, K., & Benbetka, S. (2020). *Contribution à l'étude de l'activité antioxydante et antibactérienne des extraits de racine du Costus (Saussurea lappa)*.

# *Annexes*

*Annexes***Tableau 2:** Certains glucocorticoïdes par voie orale.

Principe actif	Spécialité	Dosage (mg/ml)	Présentation	Demi-vie biologique (h)
Bétaméthazone	-betnesol	0.5	Cp soluble	36-54
	-célestène	0.5	Cp	
	-célestène	0.5	Solution buvable	
	-célestène	2	Cp dispersible sécable	
Cortisone	-cortisone roussel	5	Cp	8-12
	-roussel-diamant			
Dexaméthazone	- décadron	0.5	Cp sécable	36-54
Hydrocortisone	-hydrocortizoneroussel	100	Cp	8-12
Méthylprednisolone	- médol	4	Cp sécable	12-36
	- médol	16	Cp sécable	
Prednisolone	- hydrocortancyl	5	Cp sécable	12-36
	- solupred	5	Cp effervescent	
	- solupred	20	Cp effervescent	
	- solupred	1	Solution buvable  Flacon 50 ml	
Prednisone	- cortancyl	1	Cp	12-36
	- cortancyl	5	Cp	
	- cortancyl	20	Cp sécable	

**Tableau 3:** classification chimique des anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Classes	Molécules
<b>Acides arylalcanoïques</b>	
Dérivés de l'acide acétique • Hétéro-aryl-acétiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Diclofénac (Voltarène, Diclac, Ecofénac, Flector, Fortenac, Relova, Tonopan, Grofenac, Inflamac, Olfen, Primofénac, Vofenac, Voltfast)</li> <li>• Kétorolac (Acular, Tora-dol)</li> </ul>
• Indole et indènes acétiques	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Etodolac (Lodine)</li> <li>• Indométacine (Bonidon, Elmetacin, Indocid)</li> </ul>
Dérivés de l'acide arylpropionique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Ibuprofène (Brufen)</li> <li>• Flurbiprofène (Froben)</li> <li>• Dexibuprofène (Seractil, DexOptifen)</li> <li>• Dexkétoprofène (Kettesse)</li> <li>• Naproxène (Aleve, Apranax, Proxen)</li> <li>• Kétoprofène (Fastum)</li> </ul>
<b>Acides arylcarboxyliques</b>	
Dérivés de l'acide salicylique	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acide acétylsalicylique (Aspirine)</li> <li>• Sulfasalazine (Salazopyrin)</li> </ul>
Dérivés de l'acide anthranilique (fénamates)	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Acide méfénamique (Ponstan, Spiralgine, Mephadolor, Mefenamin-Teva, Mefenaminacid-CIMEX, Méfénacide, Acide méfénamique Sandoz)</li> </ul>

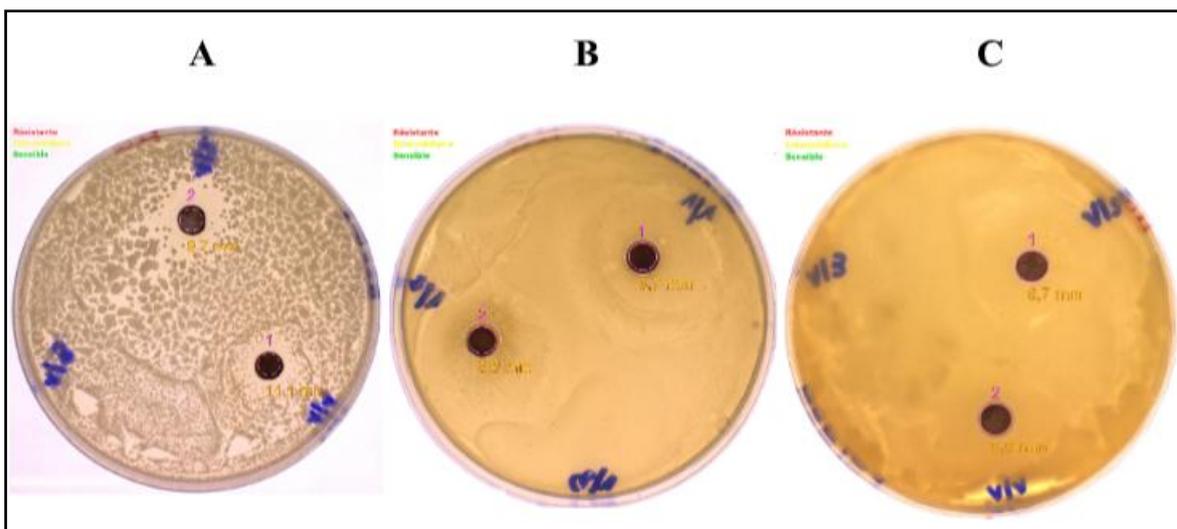
Acides énoïques	
Dérivés pyrazolés et pyrazolones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Aminopyrinepyrazolones</li> <li>• Métamizole (Novalgin)</li> </ul>
Oxicames	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Piroxicam (Felden, Pirozol, Pirocam)</li> <li>• Ténoxicam (Tilcotil)</li> <li>• Méloxicam (Mobicox)</li> <li>• Lornoxicam (Xefo)</li> </ul>
Alkanones	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Nabumétone (Balmox)</li> </ul>

**Tableau 5:** Action de l’histamine sur les tissus et les organes.

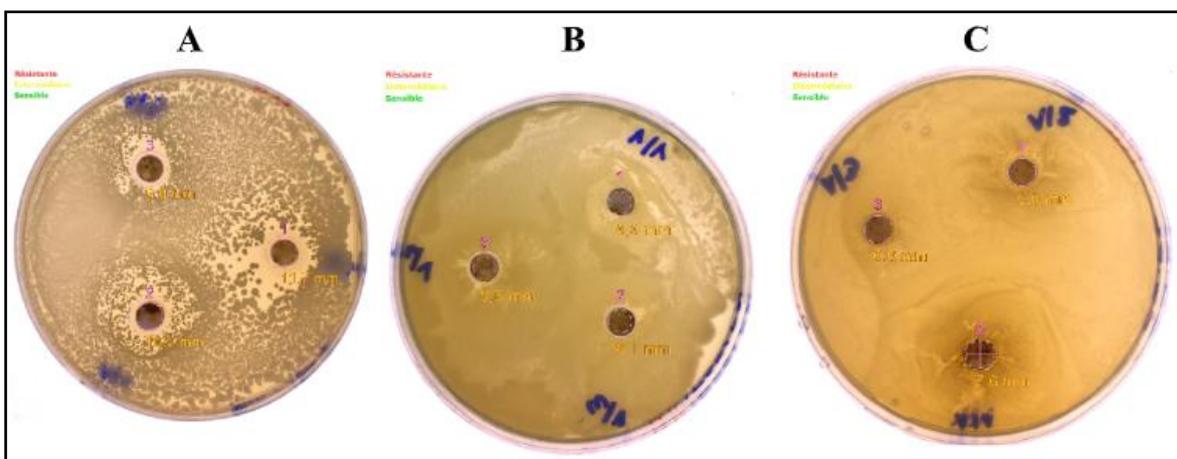
Organes tissus	Conséquences	Récepteurs
Muscles lisses (bronches, intestin)	Relaxation (modéré)	H2
Cellules épithéliales (bronches)	Facteur bronchorelaxants	H2
Mastocytes, basophiles	Inhibition de la dégranulation	H2 + H3
Polynucléaires neutrophiles, éosinophiles	Inhibition du chimiotactisme et l’activation des pn	H2
Macrophages	Inhibition de la production IL1	H2
Plaquettes	Inhibition de la libération de sérotonine	H2
Compléments	Inhibition de la production	
Lymphocytes		
- prolifération	Inhibition	H2
- production d’IL2, INF $\gamma$	Inhibition	H2
- production d’anticorps	Inhibition	H2

**Tableau 6:** Mode d'action de principales classes d'antibiotiques.

Classe	Origine	Mode d'action	Exemple
Sulfamides	Synthétique	- Inhibent la synthèse de l'acide folique - Entraînent une diminution de la production	Sulfaméthoxazole
$\beta$ - Lactames de 1 ère génération	Penicillium notatum	Inhibent la synthèse du peptidoglycane par blocage de la transpeptidation	Pénicilline
$\beta$ - Lactames de 2 ème génération	Cephalosporum		Céphalosporine
Phénylpropanoïdes	Streptomyces venezuelae	Se fixent sur l'ARN 23S de la sous-unité 50S du ribosome empêchant l'élongation du peptide au cours de la traduction	Chloramphénicol
Macrolides	Streptomyces erythraeus		Erythromycine
Tétracyclines	Streptomyces	Bloquent la traduction en se fixant sur la sous-unité 30S du ribosome	Tétracycline
Aminoglycosides	Streptomyces ou Micromonospora	Se fixent sur la sous-unité 30S du ribosome et bloquent en partie la traduction en engendrant des erreurs de lecture	Streptomycine
Quinolones et fluoroquinolones	Synthétique	Inhibent la gyrase bactérienne	Ciprofloxacine



**Figure 23 :** Activité antimicrobienne de l'extrait méthanolique de *Costus marin* sur trois souches; **A :** *Bacillus sp*, **B :** *E.coli*, **C :** *Pseudomonas aerogenosa*.



**Figure 24 :** Activité antimicrobienne de l'extrait méthanolique de *Saussurea costus* sur trois souches; **A :** *Bacillus sp*, **B :** *E.coli*, **C :** *Pseudomonas aerogenosa*.