

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 الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Biochimie Appliquée*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

*Etude de l'activité anti-oxydante d'une plante de  
la famille des Apiacées.*

---

Présenté par : **Nour elhouda Cherit**

Le 24 /06/2022

**Rima Oualdou**

Jury d'évaluation :

Encadreur : **Dr. Nacera BAALI** (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : **Dr. Leila BENNAMOUN** (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : **Zahia BELLOUM** (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire  
2021 – 2022



*Au nom d'**Allah** le Très Miséricordieux, le Plus Miséricordieux, et que la prière et la paix soient sur le meilleur de la création de Dieu Muhammad que la prière et la paix de **Dien** soient sur lui. Alhamdo li Allah, qui nous a donné la force, la volonté et le courage, et nous a donné toutes les voies et moyens pour mener à bien le projet de fin d'études.*

*Nous remercions du fond de nos cœurs notre cher encadrant Mme. Dr. **Nacera BAALI** (MCA, université Constantine 1, UMF1). Nous apprécions la diligence et la conscience professionnelle avec lesquelles vous nous avez accompagnés pour mener à bien ce travail de la première étape à la dernière. Merci pour votre soutien, votre compréhension et votre grande gentillesse. Merci pour vos précieux conseils et votre confiance en nous.*

*Nous tenons à remercier Mesdames les membres de jury d'avoir accepté d'évaluer notre travail, et il s'agit de Mme. Dr. **Leila Bennamoun** (MCA, université Constantine 1,UMF1) et Mme **Zahia Belloum**. (MAA, université Constantine 1,UMF1).*

*Nous tenons à remercier tous les membres des laboratoires de biochimie pour leur gentillesse et leur aide à la réussite de notre recherche, et n'oublions pas également l'animalerie de notre Faculté SNV et tous nos professeurs de la faculté des sciences de la nature et de la vie pendant cinq années de notre parcours académique à l'université Constantine 1, UMF1.*



## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail à :*

*A mon cher père **Abd el Madjid**, que Dieu ait pitié de lui, qui a été la raison de ma venue ici, que j'ai souhaité être présent aujourd'hui,*

*A ma chère mère **Houria** que Dieu lui donne longue vie, qui m'a beaucoup soutenu et a été à la fois mère et père.*

*A toute ma famille et mes frères bien-aimée, surtout les jumeaux **Abd el Basset & Abd Samed Et Chahd & Raghad**.*

*A tous mes amis qui m'ont soutenu durant mes études.*

*Enfin je remercie Allah pour notre réussite, et la plus belle patiente collègue du monde **Rimocha** d'avoir pris en charge le travail avec moi.*

*Nour El Honda*

## *Dedicaces*

*Je dédie ce travail à :*

*A mon cher père **Mohammad** et à ma chère mère **Nassira** Que Dieu prolonge leur vie, sans vous, je n'en serais pas arrivé là où je suis aujourd'hui.*

*A mes chers frères, en particulier mon frère bien-aimé **Haitham** et à mon neveu **Anas**.*

*A tous mes amies sur la route et particulièrement ma chère amie **Nour el Houda** qui m'a accompagné dans ce travail et sans elle il n'aurait pas été complet.*

*Enfin, A tous ceux qui m'ont soutenu et mis leur confiance en mes capacités.*

*Rima*

## SOMMAIRE

RESUME

ABSTRACT

ملخص

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Introduction..... 1

### Partie bibliographique

#### CHAPITRE 1. Plantes médicinales, phytothérapie, ethnobotanique

1. Historique.....	3
2. Définition.....	3
2.1. Plantes médicinales.....	3
2.2. Phytothérapie.....	5
2.3. Ethnobotanique.....	6
3. Mode traditionnelles d'utilisation des plantes et remèdes.....	7
3.1. Les tisanes.....	7
3.2. Les huiles essentielles.....	7
3.3. Les bains.....	8
3.4. Les onguents.....	8
3.5. Le cataplasme.....	8
4. Substances bio actives d'origine botaniques.....	9
4.1. Alcaloïdes.....	9
4.2. Les terpènes.....	11
4.3. Les tanins.....	12
4.4. Les polysaccharides.....	13
5. les médicaments d'origine botanique.....	14
5.1. L'aspirine.....	15
5.2. La digitaline.....	16
5.3. La berbérine.....	17
5.4. La morphine.....	17

#### CHAPITRE 2. Polyphénols

1. Historique.....	19
2. Définition.....	19
3. Biosynthèse.....	20
4. Classification.....	21
4.1. Les acides phénoliques.....	22
4.2. Les flavonoïdes.....	23
4.2.1. Les flavones.....	23
4.2.2. Les flavonols.....	23
4.2.3. Isoflavones.....	24
4.2.4. Flavanones.....	24

4.3. Les anthocyanidines.....	25
4.4. Les stilbènes.....	25
4.5. Les lignanes.....	25
5. Métabolisme des polyphénols.....	26
5.1. Absorption.....	26
5.2. Distribution.....	28
5.3. Métabolisme.....	29
5.4. Elimination.....	29
6. Effets biologiques des polyphénols.....	31
6.1. Effet anti-oxydant.....	31
6.2. Effet anti-cancer.....	31
6.3. Effet Anti-microbien.....	32
6.4. Anti-inflammatoire.....	32
6.5. Effet préventif des maladies cardiaques.....	33

### **CHAPITRE3. Polyphenols et antioxydants**

1. Stress oxydatif.....	34
1.1. Radicaux libres.....	34
1.1.2. Sources et types de radicaux libres.....	35
1.1.2.1. Sources endogènes.....	35
1.1.2.2. Sources exogènes.....	35
1.2. Antioxydants.....	37
1.2.1. Types d'antioxydants.....	37
1.2.1.1. Antioxydants endogènes.....	37
1.2.1.1.1. Superoxyde dismutase (SOD).....	37
1.2.1.1.2. Catalase.....	38
1.2.1.1.3. Système glutathion (GSH, GST, GPx et GR).....	38
1.2.1.1.4. Thiorédoxine.....	38
1.2.1.2. Antioxydants exogènes.....	39
1.2.1.2.1. Vitamines C et E.....	39
1.2.1.2.2. Polyphénols.....	39
1.2.1.2.3. Oligoéléments.....	39
2. Méthodes d'exploration de l'activité antioxydant.....	40
2.1. Activité de récupération du DPPH.....	40
2.2. Essai de piégeage du peroxyde d'hydrogène (H <sub>2</sub> O <sub>2</sub> ).....	41
2.3. Dosage du pouvoir réducteur-antioxydant ferrique (FRAP).....	41
2.4. Capacité d'absorption des radicaux oxygènes (ORAC).....	41

### **Partie expérimentale: Matériels et Méthodes**

1. Données bibliographique sur la famille des Apiacées.....	42
2. Préparation de l'extrait .....	42
3. Analyses sur l'extrait.....	43
3.1. Dosages des polyphénols totaux.....	43
3.2. Dosage des flavonoïdes totaux.....	43
3.3. Capacité antioxydante totale (TAC).....	43
3.4. Test au DPPH.....	43
4. Etude sur l'animal.....	44
4.1. Dosages biochimiques.....	45
4.1.1. Cholestérol sérique.....	45
4.1.3. Activité de la catalase.....	45

4.1.4. Protéine.....	46
5. Analyses Statistiques.....	46
<b>Résultats et Discussion</b>	
1. Teneurs en polyphénols et flavonoïdes totaux et activités anti-oxydante de l'extrait...	47
2. Effet de l'extrait sur les paramètres biochimiques chez les rats.....	48
<b>Conclusion et perspectives.....</b>	<b>51</b>
<b>Liste des références bibliographiques.....</b>	<b>52</b>

## ***Résumé:***

Diverses plantes dans la nature contiennent des substances vitales qui sont utilisées dans diverses industries telles que les produits pharmaceutiques, les cosmétiques et autres. La recherche des molécules provenant de plantes, dont les propriétés nutraceutiques et pharmaceutiques, était au centre de nombreuses études récentes. Dans ce contexte, notre travail est basé sur l'étude de l'activité anti-oxydante d'une plante de la famille d'*Apeacée*. Pour cela, la quantification des polyphénols totaux, l'évaluation de l'activité antioxydante par le radical DPPH° et la capacité anti-oxydante (TAC) par la méthode de molybdate ont été réalisés. L'étude de l'effet préventif de l'extrait (400mg/kg) contre la toxicité de l'Af chez le rat a été effectuée. Les résultats issus des deux modèles réalisés *in vitro* (DPPH° et TAC) montrent que l'extrait a une activité anti-oxydante dose dépendante. Un teneur considérable en polyphénols totaux a été enregistré. En plus, l'étude de l'effet préventif chez les rats montre une restauration de taux de cholestérolémie et de protéinémie par rapport aux rats intoxiqués. L'amélioration du paramètres biochimiques sus- cités est associée avec une activation de l'activité de la catalase hépatique. Nos résultats préliminaires suggèrent le rôle anti-oxydant et préventif des polyphénols totaux contenus dans l'extrait de cette famille botanique.

***Mots clés :*** polyphénols, anti-oxydants, phytothérapie

## ***Abstract:***

Various plants in nature contain vital substances which are used in various industries such as pharmaceuticals, cosmetics and others. The search for plant-derived molecules, including nutraceutical and pharmaceutical properties, has been the focus of many recent studies. In this context, our work is based on the study of the antioxidant activity of a plant of the *Apeaceae* family. For this, the quantification of total polyphenols, the evaluation of the antioxidant activity by the DPPH° radical and the antioxidant capacity (TAC) by the molybdate method were carried out. The study of the preventive effect of the extract (400mg/kg) against toxicity by Af in rats was carried out. The results from two *in vitro* models (DPPH° and TAC) demonstrate that the extract has a dose-dependent antioxidant activity. A considerable content of total polyphenols was recorded. In addition, the study of the preventive effect in rats shows a restoration of the level of cholesterolemia and proteinemia compared to poisoned rats. The improvement of the abovementioned biochemical parameters is associated with an activation of hepatic catalase activity. Our preliminary results revealed the anti-oxidant and preventive role of the total polyphenols contained in the extract of this botanical family.

***Keywords:*** polyphenols, antioxidants, herbal medicine,

ملخص:

مختلف النباتات في الطبيعة تحتوي على مواد حيوية تستخدم في صناعات مختلفة مثل الأدوية ومستحضرات التجميل وغيرها. كان البحث عن الجزيئات المشتقة من النباتات، بما في ذلك الخصائص الغذائية والصيدلانية، محور العديد من الدراسات الحديثة. في هذا السياق يعتمد عملنا على دراسة النشاط المضاد للأكسدة لنبات من عائلة *Apeacée*. لهذا تم إجراء التقدير الكمي لمجموع البوليفينول، وتقييم نشاط مضادات الأكسدة بواسطة DPPH ° الجذري وقدرة مضادات الأكسدة (TAC) بواسطة طريقة الموليبيدات. أجريت دراسة التأثير الوقائي للمستخلص (400 مجم / كجم) ضد السمية بواسطة Af في الفئران. تظهر النتائج من النموذجين في المختبر (DPPH ° و TAC) أن المستخلص له نشاط مضاد للأكسدة يعتمد على الجرعة. تم تسجيل محتوى كبير من إجمالي البوليفينول، بالإضافة إلى ذلك، أظهرت دراسة التأثير الوقائي في الفئران استعادة مستوى الكولسترول في الدم وبروتين الدم مقارنة بالفئران المصابة بالتسمم. يرتبط تحسين المعلمات البيوكيميائية المذكورة أعلاه بتنشيط نشاط الكاتلاز الكبدي. تشير نتائجنا الأولية إلى الدور المضاد للأكسدة والوقائي لمجموع البوليفينول الموجود في مستخلص هذه العائلة النباتية.

**الكلمات المفتاحية: البوليفينول، مضادات الأكسدة، العلاج بالنباتات.**

## Liste des abréviations

**CHS:** Chalcone synthase.  
**SGLT1:** Cotransporteur sodium-glucose de type 1.  
**ATP:** Adénosine tri-phosphate.  
**MRP:** Protéine de résistance multidroque.  
**BCRP:** Breast cancer resistance protein.  
**ABCG 2:** ATP-binding cassette sub-family G member 2.  
**AGPI:** Acide gras polyinsaturé.  
**TAC:** Capacité Antioxydante totale.  
**ROS:** Espèce réactive de l'oxygène.  
**OS:** Stress oxydative.  
**ADN:** Acide désoxyribonucléique.  
**SOD:** Superoxyde dismutase.  
**CAT:** Catalase.  
**GSH:** Gluthathion.  
**GST:** Glutathione S-transférase.  
**GPx:** Gluthathion peroxydase.  
**GR:** Gluthathion réductase.  
**Trx:** Thiorédoxine.  
**NADP:** Nicotinamide adenine dinucleotide phosphate.  
**EOA:** Espèces réactives de l'azote.  
**DPPH:** 2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl.  
**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Peroxyde d'hydrogène.  
**FRAP:** Pouvoir réducteur-antioxydant ferrique.  
**ORAC:** Capacité d'absorption des radicaux oxygènes.

## Liste des figures

<b>Figure.1</b> : Principales alcaloïdes d'origine botanique dotés des actions thérapeutiques	10
<b>Figure.2</b> : Différentes classes tripléïdes et leurs applications.....	12
<b>Figure.3</b> : Applications traditionnelles des tanins.....	13
<b>Figure.4</b> : Processus de la découverte des médicaments à partir des plantes médicinales...	16
<b>Figure.5</b> : Principales voies de la biosynthèse des polyphénols.....	21
<b>Figure.6</b> : Classification des polyphénols.....	22
<b>Figure.7</b> : Schéma représentative des différentes structures chimiques des polyphénols	27
<b>Figure.8</b> : Voies métaboliques des polyphénols après l'ingestion chez l'homme....	30
<b>Figure.9</b> : Quatre étapes de la réduction de l'oxygène.....	35
<b>Figure.10</b> : Activité anti-oxydante de l'extrait et le standard .....	48
<b>Figure.11</b> : Effet de l'extrait sur les paramètres biochimiques.....	50

## Liste des tableaux

<b>Tableaux.1</b> : Liste de certains médicaments dérivés de plantes (à base plante).....	18
<b>Tableaux.2</b> : Différents types des radicaux libres toxiques .....	35
<b>Tableaux.3</b> : Principaux systèmes de production des ROS.....	36

# *Introduction*

Selon l'organisation mondiale de la santé, plus de 80 % des personnes à travers le monde comptent sur des remèdes maison à base de plantes pour des problèmes de santé mineurs. Les systèmes autochtones de médication sont généralement le premier choix de la plupart des gens pour les soins de santé primaires (**OMS, 2022**). Environ 40 % des produits pharmaceutiques approuvés utilisés aujourd'hui sont issus de substances naturelles, ce qui souligne l'importance vitale de la conservation de la biodiversité et de la durabilité. La recherche actuelle dans la découverte de médicaments à partir de plantes médicinales implique une approche à multiples facettes combinant des techniques botaniques, phytochimiques, biologiques et moléculaires. La découverte de médicaments à base de plantes médicinales continue de fournir de nouvelles pistes importantes contre diverses cibles pharmacologiques, notamment le cancer, le VIH/sida, la maladie d'Alzheimer, le paludisme et la douleur. Plusieurs médicaments à base de produits naturels d'origine végétale ont été récemment introduits sur le marché américain, notamment l'arteether, la galantamine, la nitisinone et le tiotropium, ou sont actuellement impliqués dans des essais cliniques de phase tardive (**Mominur et al., 2022**).

Les plantes médicinales, et toute la richesse biologique qu'elles recèlent, possèdent d'immenses potentialités thérapeutiques. Elles répondent parfaitement à l'exigence de recourir progressivement à une « pharmacopée durable » (**Morel, 2020**). Toutes les parties des plantes, racines et autres parties souterraines, écorce, feuilles, bourgeons, fleurs, fruits, sève ou poix peuvent avoir des utilisations médicinales, et il y a différentes manières de les préparer et appliquer. Les plantes médicinales contiennent des composés organiques divers, dont des alcaloïdes, des glycosides, des tanins, des flavonoïdes, des résines et des huiles essentielles. La quantité de ces composés varie selon les facteurs génétiques et environnementaux. Certains composés spécifiques peuvent interagir de différentes façons pour produire des effets thérapeutiques (**Tuner, 2020**). Les extraits naturels issus des végétaux contiennent une variété de composés phénoliques et des huiles essentielles auxquels on attribue des capacités anti-oxydantes (**Meridja, 2018**).

En effet les composés phénoliques possèdent diverses activités biologiques dont le potentiel antioxydant contre le processus oxydatif induit par les espèces réactives à l'oxygène (ERO). Ces espèces ERO peuvent être des radicaux libres. La consommation d'aliments riches en polyphénols réduit le développement de nombreuses pathologies, telles que l'ischémie cardiaque, l'athérosclérose, l'hypertension et le cancer (**Djamilatou et al., 2021**). Qu'il est considéré l'une des maladies les plus meurtrières au monde, en particulier dans les pays développés où les traitements modernes ne sont pas accessibles à tous. En Afrique du Nord, et surtout en Algérie, peu de traitements à base de plantes contre le cancer ont été documentés malgré la richesse de la flore de ces pays (**Bouhaous et al., 2022**). Aussi De nombreuses études ont été réalisées pendant la pandémie pour introduire les produits naturels et phytochimiques efficaces dans la gestion du COVID-19. Certains ont effectué des examens pharmacologiques sur les plantes médicinales et les produits phytochimiques qui peuvent être efficaces dans la gestion de la COVID-19. Considérant le potentiel des produits naturels pour gérer la pandémie (**Soleymani et al., 2022**).

L'objectif de notre recherche est d'étudier l'activité anti-oxydante d'un extrait d'une plante médicinale appartenant à la famille *Apiacées*. Ce manuscrit comporte :

- ✓ Une partie bibliographique comportant 3 chapitres :

Chapitre 1 : Plantes Médicinales

Chapitre 2 : Polyphénols

Chapitre 3 : polyphénols et pouvoir anti-oxydants

- ✓ Une partie expérimentale (analyse de l'activité antioxydante et quantification des substances actives de l'extrait et l'étude de ses effets sur l'animal).
- ✓ Une partie exposant les résultats obtenus et leur discussion. Le manuscrit se termine par une conclusion et perspectives.

# *Partie Bibliographique*

## 1. Historique

Il existe un lien fort entre l'homme et la nature, depuis ses premières origines, l'homme a découvert les bienfaits du règne végétal, qu'il utilisait pour se nourrir, se soigner et survivre. Suivre l'utilisation de plantes comestibles, médicinales et vénéneuses nous transporte dans un passé lointain. Les premières connaissances de l'homme sur les plantes se sont transmises de génération en génération. Les anciens Chinois, Égyptiens, Indiens, Grecs, Romains et les Vieux Slaves connaissaient un grand nombre de plantes médicinales. Cette connaissance a également été transmise à d'autres nations. De nombreuses plantes étaient connues des civilisations les plus anciennes et elles ont été utilisées par les peuples pendant des milliers d'années. De plus, la science d'aujourd'hui a confirmé leur efficacité dans le traitement de différentes maladies (Šantić *et al.*, 2017). L'utilisation des plantes comme médicaments remonte à 60 000 ans selon les anciens rapports de Babylone. En Égypte et en Chine, les écrits sur la phytothérapie datent d'environ 5 000 ans, en Asie Mineure et en Grèce, il y a 2 500 ans. Il existe différents systèmes médicaux à base de plantes, les pratiques et la philosophie de chacun sont influencées par la région dans laquelle il évolue pour la première fois (WHO, 2005).

Les Arabes ont introduit de nombreuses nouvelles plantes en pharmacothérapie, la plupart en provenance d'Inde, pays avec lequel ils entretenaient des relations commerciales, alors que la majorité des plantes avaient une réelle valeur médicinale et qu'elles ont persisté dans toutes les pharmacopées du monde jusqu'à aujourd'hui. Les Arabes utilisaient l'aloès, la morelle noir, la jusquiame, le café, le gingembre, le strychnos, le safran, le curcuma, le poivre, la cannelle, le rhum, etc. Certains médicaments à action forte ont été remplacés par des médicaments à action douce, par exemple, *Sennae folium* était utilisé comme laxatif doux, par rapport aux purgatifs *Heleborus odoratus* et *Euphorbium* utilisés jusqu'alors (Petrovska, 2012 ; Giannenas *et al.*, 2020).

## 2. Définition

### 2.1. Plantes médicinales

La plante médicinale est une plante utilisée pour ses propriétés thérapeutiques. Cela signifie qu'une de ses parties (feuille, bulbe, racine, graines, fruits, fleurs) peut être

employée dans le but de guérir. Leur utilisation remonte à des milliers d'années, ou l'homme utilisait les plantes pour se soigner. La nécessité de se nourrir ayant poussé les hommes à goûter aux végétaux qui les entouraient, ils ont pu constater que les crampes d'estomac cessaient lorsqu'ils mâchaient telles plantes, qu'il y en avait d'autres qui faisaient disparaître la fatigue ou la douleur, d'autres encore qui provoquaient la mort. C'est ainsi qu'auraient été sélectionnés, au fil des générations, la plupart des plantes médicinales et des poisons. Une telle explication laisse dans l'ombre des processus effectifs de choix des plantes pour des usages déterminés (**Mazars, 2016**).

Les plantes médicinales sont inscrites à la Pharmacopée française dans ses différentes éditions successives, la première datant de 1818. L'édition actuellement en vigueur, la XI<sup>e</sup> (2012), comprend deux listes de plantes élaborées par un groupe d'experts de l'ANSM : liste A (plantes médicinales utilisées traditionnellement) qui comporte 365 plantes et liste B (plantes médicinales utilisées traditionnellement en l'état ou sous forme de préparation dont les effets indésirables potentiels sont supérieurs au bénéfice thérapeutique) qui recense 123 plantes. De plus, une liste de plantes médicinales à usage thérapeutique non exclusif, qui comprend 147 plantes ainsi libérées du monopole pharmaceutique, en application des décrets n° 2008-839 et 2008-841 du 22 août 2008, a été établie. Les plantes médicinales relèvent, en France, du monopole pharmaceutique, c'est-à-dire qu'elles ne peuvent être dispensées au public qu'en pharmacie, conformément à l'article L. 4211-1/5° du Code de la santé publique, à l'exception toutefois d'un certain nombre de plantes « libérées » de ce monopole (**Lehmann, 2015**). Ces plantes médicinales peuvent également avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques (**Chabrier, 2010**) et sont caractérisées par deux origines.

Quatre-vingt pour cent de la population mondiale dépendent encore des plantes pour les soins de santé primaires ; encore aujourd'hui dans la médecine occidentale, et malgré les progrès de la chimie de synthèse, quelque 25 % des médicaments délivrés sur ordonnance sont encore issus directement ou indirectement des plantes. Près de 50 000 espèces de plantes supérieures ont été utilisées à des fins médicinales. Ils sont également utilisés dans l'alimentation, le nettoyage, les soins personnels et la parfumerie. Une tendance en phytomédecine est l'utilisation de nouveaux composés bioactifs d'origine végétale avec un potentiel de modification chimique, ce qui élargira l'importance phytomédicale (**Barboza et al., 2009**).

La qualité des médicaments à base de plantes est considérée comme directement liés à ses principes actifs : ces composants sont appelés « métabolites secondaires ». Comment-jamais les médicaments à base de plantes contiennent d'autres substances, souvent négligés et mal compris, qui est très important pour l'activité biologique. Dans les plantes médicinale il existe un phytocomplexe, c'est le complexe des actifs principes tirés d'une plante, qui a une bio-activité logique ( **Farnsworth et al.,1985**).

## 2.2.Phytothérapie

Le terme phytothérapie vient du grec phyton (= plante) et thérapie et signifie « guérir avec les plantes ». Les plantes sont les premiers médicaments de l'homme. Le nombre de plus espèces végétales sur terre est d'environ 250 000. Il est estimé que 35 000 à 70 000 espèces, à un moment ou à un autre, ont été utilisées dans certaines cultures à des fins médicinales. Tout au long de l'histoire, des gens du monde entier ont utilisé herbes pour améliorer la santé: elles ont été au cœur de l'art de guérir. Un processus constant de recherche, de test et la vérification dans toutes les cultures à travers le monde a résulté dans le développement d'une science empirique (**Miraldi and Baini ., 2018**).

La phytothérapie est très certainement la meilleure approche pour prévenir mais aussi pour soigner la majorité de nos maux du quotidien. Malgré les énormes progrès réalisés par la médecine moderne, la phytothérapie offre de plusieurs avantages (s'agisse de maladies bénignes, rhume ou toux, ou plus sérieuses, telles que la tuberculose ou la malaria). Aujourd'hui, les traitements à base de plantes reviennent au premier plan, car l'efficacité des médicaments tels que les antibiotiques (considérés comme la solution quasi universelle aux infections graves) décroît (**Chevallier., 2001**). La guérison par les plantes médicinales est aussi ancienne que l'humanité elle-même. Le lien entre l'homme et sa recherche de drogues dans la nature remonte à un passé lointain, dont il existe de nombreuses preuves provenant de diverses sources : documents écrits, monuments conservés et même plantes médicinales originales. La prise de conscience de l'utilisation des plantes médicinales est le résultat de nombreuses années de lutte contre les maladies grâce auxquelles l'homme a appris à rechercher des médicaments dans les écorces, les graines, les fructifications et d'autres parties des plantes (**Petrovska, 2012**). La science contemporaine a reconnu leur action active et a

inclus dans la pharmacothérapie moderne une gamme de médicaments d'origine végétale, connus des civilisations anciennes et utilisés au cours des millénaires. La connaissance de l'évolution des idées liées à l'utilisation des plantes médicinales ainsi que l'évolution de la prise de conscience ont augmenté la capacité des pharmaciens et des médecins à répondre aux défis qui ont émergé avec la diffusion des services professionnels dans la facilitation de la vie de l'homme (**Bonnafous , 2013**).

### 2.3. Ethnobotanique

L'ethnobotanique, mot combinant les termes ethnologie et botanique, se définit comme l'étude des relations entre les plantes et l'homme. C'est une sous-discipline de l'ethnobiologie, discipline qui a émergé dans la seconde moitié du XXe siècle et qui étudie les relations entre l'homme et le reste du monde vivant. L'ethnobotanique repose à la fois sur la connaissance fondamentale des plantes et sur celle des sociétés humaines. Elle fait donc appel aux outils de la systématique botanique (flores locales, clés d'identification...) et à ceux des ethnologues pour connaître les usages des plantes dans les sociétés traditionnelles (observations des modes de vie, enquêtes auprès des populations locales ...) (**Iwu, 2002; Nadot and Sauquet., 2021**).

L'ethnobotanique donne des informations valables sur l'utilité des espèces végétales par les peuples autochtones, c'est donc une combinaison de deux branches, à savoir la botanique et l'anthropologie. Elle est interdisciplinaire entre le végétal et l'ethnologie. La connaissance botanique d'un peuple ethnique peut être utile à bien des égards, c'est pourquoi on l'appelle une «science multidisciplinaire». Depuis quelques années, plusieurs disciplines sont utilisées en lien avec les ethnies et leurs savoirs, à savoir l'ethnomédecine, l'ethnotaxonomie, l'ethnotoxicologie, l'ethnoécologie, l'ethnogynécologie, l'ethnopharmacologie, l'ethnopadiatrie, l'ethnoforesterie, etc (**Suthar et al.,2021**).

L'ethnobotanique prend en compte les usages passés pour se projeter dans le présent et le futur. La plupart des recherches ethnobotaniques actuelles se concentrent, en particulier dans les pays industrialisés, sur l'obtention d'informations sur les utilisations des plantes auprès des personnes âgées. L'ethnobotanique historique est moins cultivée, même si des écrits ont démontré son intérêt. L'attention portée aux herbiers historiques comme source de données sur les plantes utiles est particulièrement médiocre, mais potentiellement très pertinente (**Airy Gras et al., 2017**).

### 3. Mode traditionnelles d'utilisation des plantes et remèdes

Pour le traitement des différents symptômes précités, différentes formes d'utilisation des plantes médicinales sont signalées. Ces plantes sont utilisées seules ou mélangées à d'autres ingrédients, elles sont utilisées vertes, asséchées, écrasées ou mises en poudres (**Chehma and Djebbar., 2008**). Les principales méthodes de préparation des extraits de plantes étaient la décoction, l'infusion, la macération et la mastication. L'eau était le principal solvant utilisé dans la préparation des thérapies à base de plantes (**Tugume and Nyakoojo, 2019**).

#### 3.1. Les tisanes

Les tisanes présentent l'utilisation la plus répandue des plantes séchées. Ils contiennent principalement les extraits hydrosolubles de la plante, c'est-à-dire les extraits solubles dans l'eau. Il existe 3 types de préparations pour faire des tisanes : l'infusion, la décoction et la macération. Tous reposent sur le même principe : mettre en contact la plante avec de l'eau en vue d'en extraire les composés. Les tisanes sont consommées par plaisir, pour leur réconfort ou en remède naturel. Riches en vitamines, en minéraux et en oligo-éléments, elles évitent les carences, renforcent l'organisme et soulagent les petits maux lorsqu'elles sont consommées régulièrement (**Cillaro, 2016**).

#### 3.2. Les huiles essentielles

Les huiles est le résultat de la distillation des plantes aromatiques à la vapeur d'eau. L'utilisation d'huiles aromatiques à une très longue et honorable histoire. La tradition médicinale de l'art de la pratique de l'aromathérapie a été attribuée conjointement à L'Egypte ancienne et la Chine, il y a plus de 4500 ans (**Bonnafous , 2013**). Les huiles naturelles pures jouaient un rôle important dans les cérémonies égyptiennes ; ils étaient utilisés pour purifier l'air ou comme sacrifices aux dieux. Les essences parfumées étaient utilisées à des fins médicales sous forme de bains, de parfums d'ambiance et d'huiles de massage, ou comme médicament. Ils étaient populaires pour être utilisés comme cosmétiques lorsqu'ils étaient incorporés dans des pommades ou des pâtes (**Muller, 2020**). Les huiles essentielles sont tirées aussi bien des plantes aromatiques que médicinales. Ces huiles possèdent plusieurs propriétés telles que : les propriétés relaxantes, tonifiantes, énergisantes, régénérantes, assainissantes, désodorisantes, anti-inflammatoires, antioxydantes, etc. Ces propriétés s'expliquent par la composition biochimique de ces huiles (**Angone et al ., 2015**).

### 3.3. Les bains

Les bains aux herbes, très appréciés des anciens, ne sont pas complètement oubliés aujourd'hui. La science moderne prouve que le bain peut soulager la tension musculaire, dilater les vaisseaux sanguins et ralentir le rythme cardiaque. Les herbes peuvent contribuer à ces avantages. Le bain avec des infusions d'herbes parfumées est traditionnellement utilisé pour traiter de nombreuses maladies, peut éliminer la fatigue physique et mentale et est bénéfique pour la peau et les cheveux (**Alakbarov., 1988**).

### 3.4. Les onguents

Les onguents et les crèmes sont utilisés pour appliquer les effets thérapeutiques d'une ou plusieurs plantes médicinales sur la peau, soit pour la protéger (des agressions du froid par exemple), soit pour la soigner (dans le cas de brûlures ou d'éraflures par exemple) (**Bernard, 2012**). Par exemple La "pommade Jinchuang" est une phytothérapie traditionnelle chinoise pour les plaies incisées externes. Ce médicament à base de plantes est utilisé avec succès pour traiter les patients souffrant d'ulcères du pied diabétique et d'escarres à Taïwan depuis plusieurs décennies (**Tsung –Jung Ho et al., 2022**).

### 3.5. Le cataplasme

Le cataplasme de plantes médicinales est très pratique. Il permet d'appliquer la plante directement à l'endroit concerné, d'une manière simple et qui respecte la plante entière et non-transformée. Le cataplasme est une pâte épaisse médicinale que l'on applique sur la peau en la faisant tenir grâce à un linge. La peau étant perméable, les principes actifs qu'il contient vont pénétrer à travers la peau. Autrefois conseillé pour toutes sortes de troubles par des guérisseurs, son efficacité n'est pas réellement avérée et il se fait désormais rare dans le commerce. Mais on peut s'en fabriquer soi-même avec toutes sortes de plantes, de l'argile, des fruits, des légumes... ou même d'algues (**Belhouala and Benarba, 2021**).

Au Moyen Âge, l'argile était couramment utilisée pour soigner. Un grand médecin et Savant perse, Avicenne, a relaté douze types d'argiles différentes ainsi que leurs utilisations, en usage externe et en usage interne, en particulier en tant qu'antipoison. Les premières méthodes de filtration de l'eau se faisaient dans des lits de sable et d'argile. Au début du siècle dernier, des thérapeutes se servaient d'argile pour traiter des affections Par voie externe ou interne (**Hernot , 2016**).

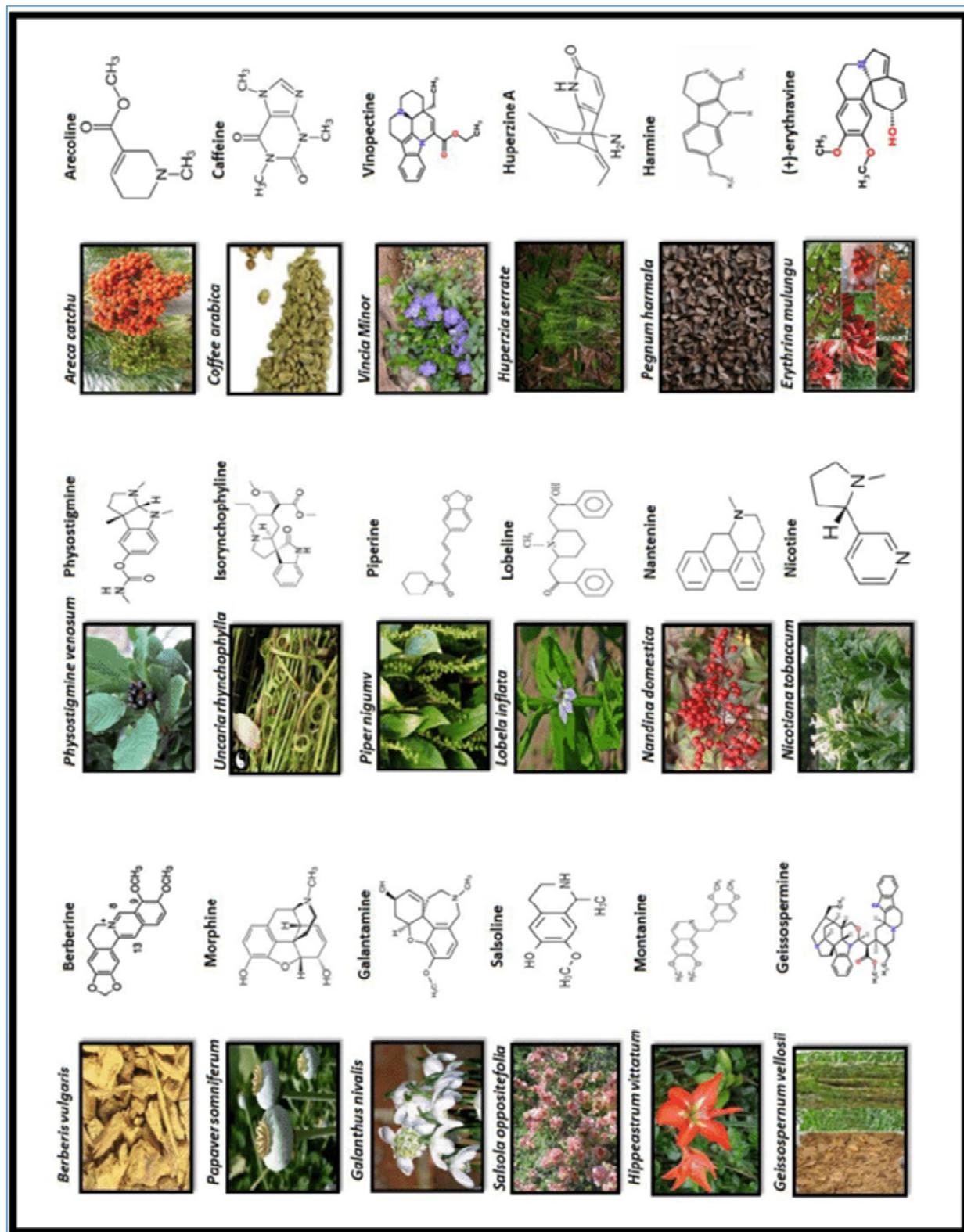
## 4. Substances bio actives d'origine botaniques

### Substances bio actives d'origine botaniques

sont des composés phytochimiques présents dans les aliments, capables de moduler les processus métaboliques et de favoriser une meilleure santé. Ils présentent des effets bénéfiques tels que l'activité antioxydante, l'inhibition ou l'induction d'enzymes, l'inhibition des activités des récepteurs et l'induction et l'inhibition de l'expression génique (**Charis et al., 2022**). Les composés bioactifs des aliments d'origine végétale peuvent avoir des effets bénéfiques sur la santé, en particulier la prévention et le contrôle des événements physiopathologiques. Les composés phytochimiques, tels que les flavonoïdes, l'allicine et les glucosinolates, sont parmi les bioactifs alimentaires les plus importants ayant des effets positifs sur la santé humaine (**Giovana Batista and Maróstica ., 2021**).

### 4.1. Alcaloïdes

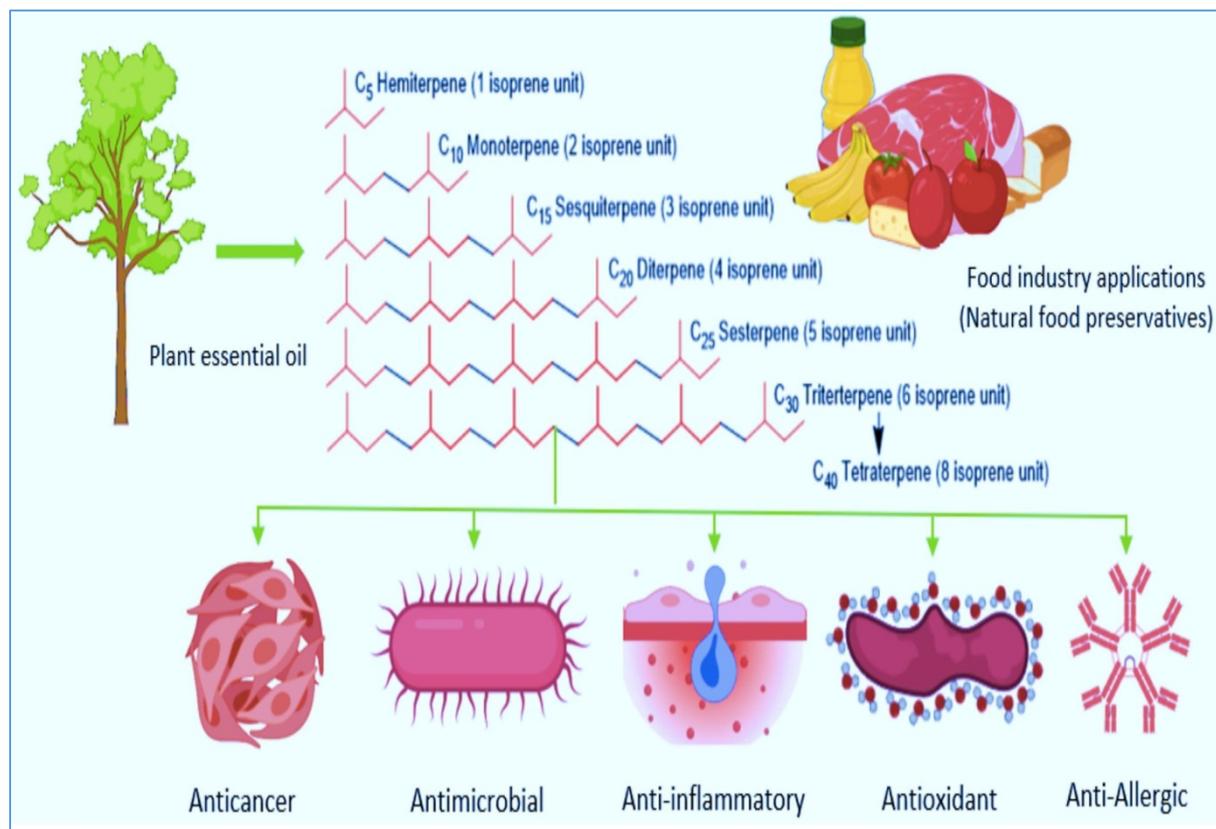
Ils sont un groupe de composés chimiques naturels qui contiennent principalement des atomes d'azote basiques. Ce groupe comprend également certains composés apparentés aux propriétés neutres et même faiblement acides. Les alcaloïdes sont produits par une grande variété d'organismes, notamment des bactéries, des champignons, des plantes et des animaux (**Roy, 2017**). Ils se subdivisent en plusieurs groupes parmi lesquels les alcaloïdes tropaniques caractérisés des propriétés sédatives anticholinergiques et hallucinogènes entre autres. Les alcaloïdes sont présents dans un large éventail de familles de plantes et ont une variété d'effets biologiques. Ils sont divisés en deux grandes classes : les proto-alcaloïdes (azotés mais de structure non hétérocyclique, par exemple les phényléthylamines) et les vrais alcaloïdes (composés hétérocycliques azotés). Leur fonction dans les plantes est principalement celle de composés de défense contre les insectes nuisibles et les animaux herbivores (**Togola et al., 2019**). Les *alcaloïdes* ont un côté stimulant non négligeable mais sont aussi des substances toxiques aux effets néfastes pour l'organisme (**Hussain et al., 2018**). Les principales alcaloïdes d'origine botaniques reconnus par leurs effets thérapeutiques sont représentés dans la **Figure 1**.



**Figure 1:** Principales alcaloïdes d’origine botanique dotés des actions thérapeutiques (Hussain *et al.*,2018)

## 4.2. Terpènes

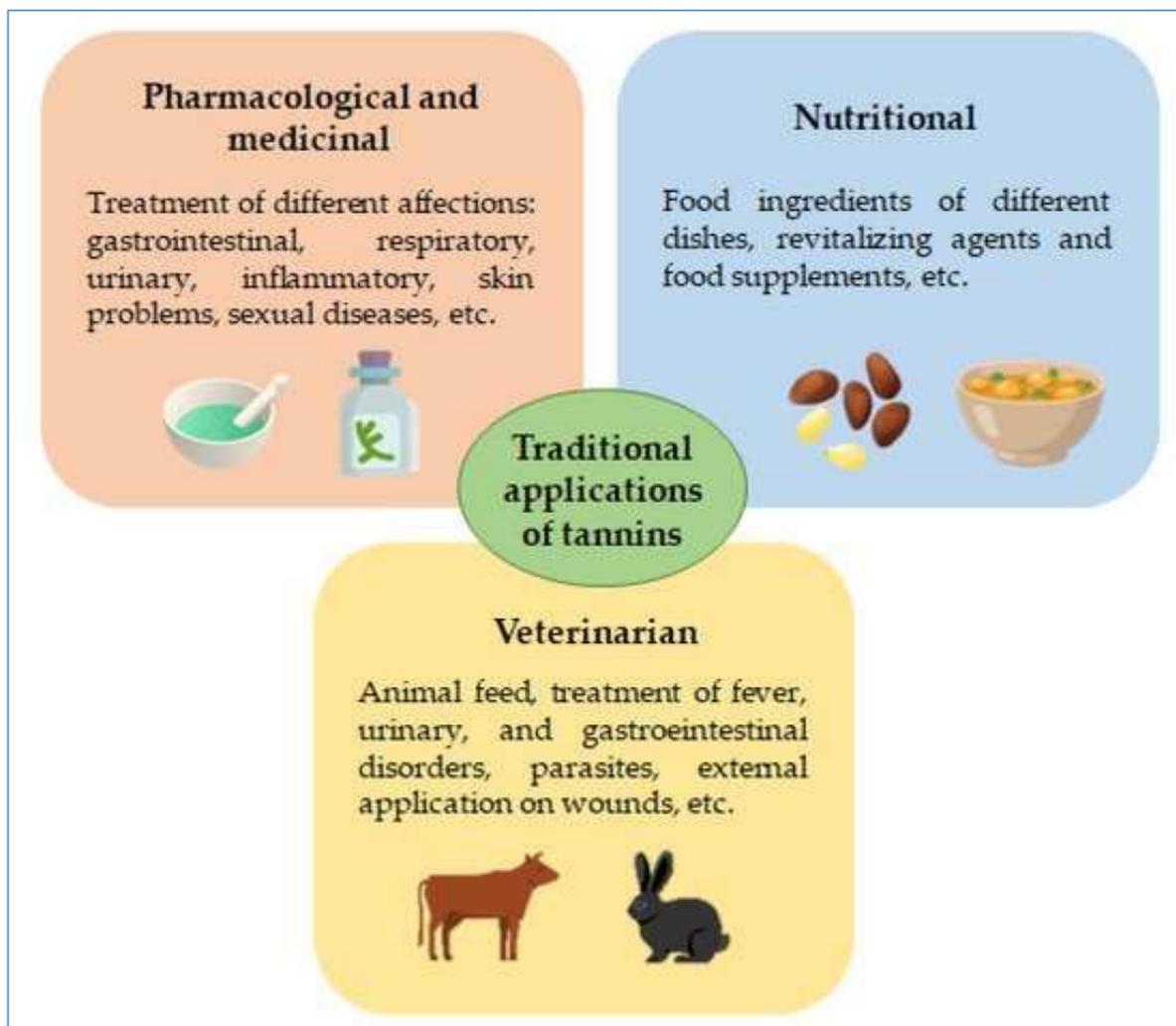
Les terpènes se sont des métabolites secondaires hydrocarbonés rencontrés principalement dans les essences naturelles et les latex des végétaux. Les terpènes et les terpénoïdes peuvent être considérés comme des dérivés de l'isoprène  $C_5H_8$ . En fonction du nombre d'unités d'isoprène qu'ils possèdent, ils sont classés en mono, di, tri, tétra et sesquiterpènes. Les terpènes se trouvent dans toutes les plantes aromatiques et, évidemment, dans le cannabis aussi. Ils seront responsables des profils organoleptiques des différentes variétés visibles après la germination d'une graine de cannabis (**Civantos, 2019**). Les terpènes, également connus sous le nom de terpénoïdes, constituent le groupe le plus vaste et le plus diversifié de composés naturels. On les trouve principalement dans les plantes et constituent le constituant majeur des huiles essentielles des plantes. Les sources végétales courantes de terpènes sont le thé, le thym, le cannabis, la sauge espagnole et les agrumes (par exemple, le citron, l'orange, la mandarine). Les terpènes ont un large éventail d'utilisations médicales parmi lesquelles l'activité antiplasmodiale est remarquable car son mécanisme d'action est similaire au médicament antipaludéen populaire utilisé « la chloroquine » (**Cox-Georgian et al., 2022**). Les terpenoïdes sont parmi les produits naturels qui procurent des bienfaits médicaux à un organisme, en utilisant comme agents anticancéreux, antimicrobiens, anti-inflammatoires, antioxydants, antiallergiques, neuroprotecteurs, anti-agrégants, anti-coagulation, sédatifs et analgésiques à travers le activité des monoterpènes, sesquiterpènes, diterpènes, triterpènes et tétraterpènes et composés glycosides (**Ayu Masyita et al., 2022 ; Masyita et al., 2022**). La **Figure 2** montre les différentes applications des terpenoïdes.



**Figure 2:** Les différentes classes terpinoïdes et leurs applications (Masyita *et al.*, 2022)

### 4.3. Tanins

Ils sont des produits naturels que l'on retrouve dans la plupart des plantes supérieures. Le nom « tanin » provient de l'utilisation de cette classe de composés utilisés dans le processus de tannage du cuir et dans les domaines pharmacologiques et nutritionnels..etc ( **Figure 3**). Les tanins se présentent généralement sous diverses formes, allant de poudres amorphes blanches aux poudres amorphes blanc cassé, de substances pâteuses brillantes, presque incolores, aux poudres brun rougeâtre lorsqu'elles sont produites par séchage et par pulvérisation. (Pizzi, 2019). On peut trouver des tanins principalement dans les cortex, racines, fruits ou feuilles. Ils ont des propriétés surtout astringentes. Les tanins sont principalement utilisés en usage externe en particulier contre des blessures, plaies ou hémorroïdes ( Gruffat, 2020).



**Figure 3** : Les applications traditionnelles des tanins (Fraga-Corral *et al.*,2021).

#### 4.4. Polysaccharides

Ils sont les macromolécules les plus abondantes sur Terre et dans les océans. Ces macromolécules sont les éléments structuraux majeurs de la paroi des végétaux (ex : cellulose, carraghénanes, alginates) et peuvent être impliquées dans des mécanismes de reconnaissance de type végétaux/pathogènes. Ils ont également un rôle essentiel dans le stockage de l'énergie (ex : amidon, laminarine). Elles sont des substrats solides qui se présentent sous la forme de fibres, de granules ou de gels dont les propriétés physico-chimiques et structurales sont intimement liées à leurs structures chimiques et, par conséquent, à leurs biosynthèses (Efatathion and Nio, 2008). Elle comporte trois classes de macromolécule que sont la cellulose, les hémicelluloses et les pectines, les deux dernières

classes constituant ce que l'on appelle la matrice (Morot-Gaudry and Prat, 2012). Polysaccharides are still the largest class of biopolymers used in the classical industries of food, paper, construction and textiles (Kleinschek, 2020).

## 5. Médicaments d'origine botanique

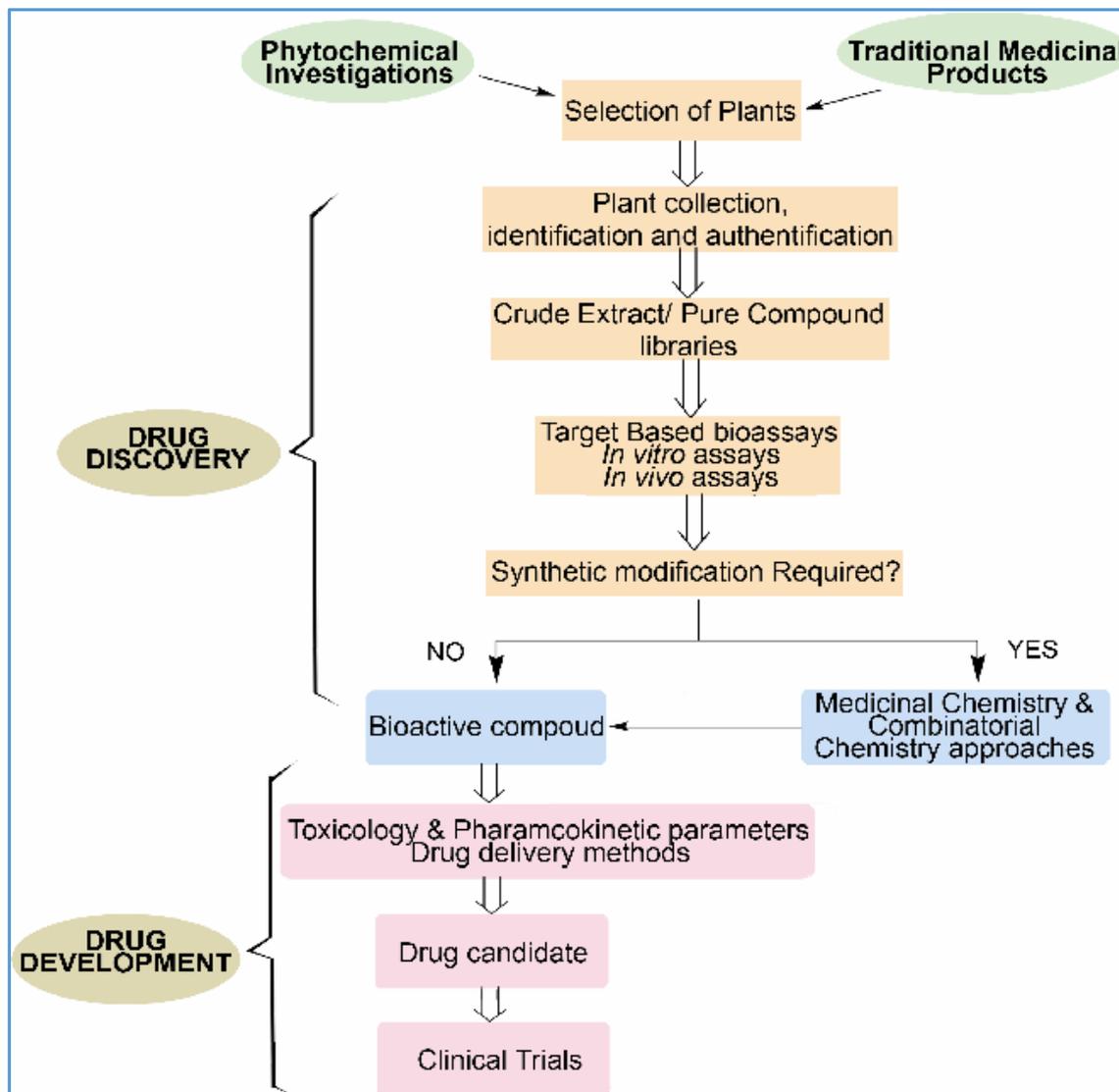
Les produits naturels et leurs analogues structuraux ont historiquement apporté une contribution majeure à la pharmacothérapie, en particulier pour le cancer et les maladies infectieuses. Néanmoins, les produits naturels présentent également des défis pour la découverte de médicaments, tels que les obstacles techniques au criblage, à l'isolement, à la caractérisation et à l'optimisation, qui ont contribué à un déclin de leur poursuite par l'industrie pharmaceutique à partir des années 1990 (Ouedraogo *et al.*, 2021). Ces dernières années, plusieurs développements technologiques et scientifiques y compris des outils d'analyse améliorés, des stratégies d'extraction et d'ingénierie du génome et des avancées en matière de culture microbienne - relèvent ces défis et ouvrent de nouvelles opportunités. Par conséquent, l'intérêt pour les produits naturels en tant que médicaments phares est revitalisé, en particulier pour lutter contre la résistance aux antimicrobiens. Ici, nous résumons les développements technologiques récents qui permettent la découverte de médicaments à base de produits naturels, mettons en évidence des applications sélectionnées et discutons des principales opportunités (Atanasov *et al.*, 2021).

Toute substance ou composition présentée comme possédant des propriétés curatives ou préventives à l'égard des maladies humaines ou animales, ainsi que toute substance ou composition pouvant être utilisée chez l'homme ou chez l'animal ou pouvant leur être administrée, en vue d'établir un diagnostic médical ou de restaurer, corriger ou modifier leurs fonctions physiologiques en exerçant une action pharmacologique, immunologique ou métabolique (Diop, 2017). La découverte de médicaments innovants à partir de produits naturels nécessite une approche multidisciplinaire utilisant des technologies disponibles et innovantes pour conditionner ces composés de produits naturels pour la pratique médicale et le développement de médicaments (Figure 2). L'utilisation réussie d'une telle approche permettra le développement de médicaments de nouvelle génération pour lutter contre les problèmes de santé sans cesse croissants d'aujourd'hui et de demain (Thomford *et al.*, 2018).

Au début du XIX<sup>e</sup> siècle, l'on observe un grand tournant dans l'histoire du médicament lorsque, imprégnée jusqu'alors d'une pratique empirique et souvent d'inspiration magico-religieuse, la pharmacie commence à être dominée par la chimie scientifique. L'apparition de la chimie structurale permet l'identification et la caractérisation des substances actives présentes dans les extraits végétaux. La chimie d'extraction devient aussi de plus en plus performante et permet dès 1815 l'isolement de la morphine à partir du pavot ou en 1820, la purification de la quinine de l'écorce de quinquina. Enfin, les premières molécules thérapeutiques issues de la chimie de synthèse font leur apparition dès 1899, avec la synthèse de l'aspirine par Baye (**Faye and Champey., 2008**). Processus commun de la découverte des médicaments à partir des plantes médicinales est représenté dans la **Figuter 4**.

### ➤ L'aspirine

Le saule blanc (*Salix alba*) et la reine des prés (*Filipendula ulmaria*) sont de véritables aspirines sauvages. Ces deux plantes sont traditionnellement utilisées en infusion ou en décoction pour les maux de tête et les douleurs. Dans l'organisme, la salicyline est transformée en acide salicylique, puis cette molécule a pu être extraite, synthétisée et modifiée. L'acide acétyl-salicylique obtenu est breveté et commercialisé sous le nom "Aspirin" depuis 1899 par la firme Bayer. Le nom de l'aspirine vient de "a spirea", "qui provient de la Spirée", l'ancien nom de la reine des prés. L'aspirine est antalgique, antipyrétique, anti-inflammatoire et antiagrégant plaquettaire et a joué le rôle de chef de file dans de nombreux secteurs thérapeutiques, mais il est désormais détrôné par le paracétamol dans la lutte contre les douleurs légères ou modérées comme dans le traitement des états fébriles (**Chast, 2017**).



**Figure 4** : Processus de la découverte des médicaments a partir des plantes médicinales  
(Bhutani and Gohil., 2010)

### ➤ La digitaline

La digitaline est un médicament qui est extrait des feuilles de la digitale pourprée (*Digitalis purpurea*). Elle contient des substances qui stimulent le muscle cardiaque. Le médicament est utilisée depuis plus de deux siècles pour traiter l'insuffisance cardiaque, un état résultant de l'incapacité du cœur lésé à pomper convenablement le sang (Hood *et al*., 2014). La digitale pourprée est originaire est très présente en Europe (occidentale et centrale), du Portugal et la Sardaigne jusqu'au de la sud du suède .Elle est rare sur le pourtour

méditerranéen. Implantée dans divers pays de latitudes identiques. En France on la trouve largement en Alsace Lorraine, en Normandie, ainsi que dans le Massif central (**Joly, 2010**).

➤ **La berbérine**

La berbérine est un extrait naturel de plante jaune avec une longue histoire d'utilisations médicinales dans les médecines ayurvédique et chinoise. C'est un alcaloïde présent dans la racine, la tige, l'écorce, les feuilles et les rhizomes de *Berberis vulgaris*, *Tinospora cordifolia* et de nombreuses autres plantes. Des études ont montré que la berbérine a diverses fonctions pharmacologiques telles que des effets antidiabétiques, antibactériens, antiviraux, anticancéreux et anti-inflammatoires (**Gopenath et al., 2020**). La berbérine c'est un composé végétal complexe, qui a pour particularité pour présenter au moins un atome d'azote. Elle est utilisée depuis longtemps dans les différentes pharmacopées traditionnelles asiatiques, la médecine chinoise et l'ayurvéda notamment. On a commencé à s'intéresser à la berbérine pour les thérapies alternatives occidentales lorsque sa remarquable similitude avec la metformine s'est dévoilée (**Rahimi-Madiseh et al., 2017 ; Delacour, 2021**).

➤ **La morphine**

*Papaver somniferum L.* est une plante herbacée qui est récoltée pour son latex 5 à 10 jours après la chute des pétales de fleurs de la plante. Le produit en latex séché est appelé opium à partir duquel la morphine et d'autres composés alcaloïdes peuvent être extraits. Cependant, si on la laisse mûrir complètement, la plante formera des graines de pavot dans la capsule qui peuvent être récoltées mécaniquement et collectées par un processus de tamisage (**Carlin et al., 2020**). La morphine est extraite de l'opium, obtenu à partir des fleurs de pavot. Elle est l'un des médicaments les plus utilisés et les mieux connus pour le traitement de la douleur. Elle fait partie de la liste des médicaments reconnus comme essentiels par l'organisation mondiale de la santé (**Hug , 2018**).

L'opium représente pendant plus de quatre mille ans la source des plus fabuleuses préparations pharmaceutiques, ainsi qu'une panacée de la médecine populaire. Cette première partie de l'histoire de l'opium médicinal retrace les origines botaniques du pavot à l'opium. Paracelse énonce les principes de la chimie au service de la médecine avec son « Spécific Anodin » à base d'opium. Thomas Sydenham ouvre la voie de l'industrie médicale en livrant à la postérité le laudanum. Les premiers remèdes brevetés à base d'opium font leur apparition,

ainsi que les premiers codex (**Le Marec,2004**). Il existe d'autres médicaments et produits chimiques d'origine végétale sont reportés dans le **Tableau 1**.

**Tableau 1:** Liste de certains médicaments dérivés de plantes (à base plante) (**Greelane, 2020**)

Médicament/ produit chimique	Action	Source végétale
Acétyldigoxine	Cardiotonique	<i>Digitalis lanata</i> (digitale grecque, digitale laineuse)
Adoniside	Cardiotonique	<i>Adonis vernalis</i> (œil de faisan, camomille rouge)
Aescine	Anti-inflammatoire	<i>Aesculus hippocastanum</i> (marronnier d'Inde)
Aesculetin	Antidysenterie	<i>Frazinus rhychophylla</i>
Agrimophol	Anthelminthique	<i>Agrimonia supatoria</i>
Ajmalicine	Traitement des troubles circulatoires	<i>Rauwolfia serpentina</i>
Allantoïne	Vulnérable	Plusieurs plantes
Isothiocyanate d'allyle	Rubéfiant	<i>Brassica nigra</i> (moutarde noire)
Anabésine	Relaxant musculaire squelettique	<i>Anabasis sphylla</i>
Andrographolide	Traitement de la dysenterie bacillaire	<i>Andrographis paniculata</i>

## 1. Historique

Les polyphénols alimentaires ont été associés à des bienfaits pour la santé dans la prévention d'une gamme de maladies dégénératives et liées à l'âge qui constituent les principales causes de décès et d'incapacité dans les pays développés. Les premières observations des effets bénéfiques des polyphénols alimentaires ont été faites par le lauréat du prix Nobel Albert Szent-Györgyi et ses collègues dans les années 1930, décrivant la capacité des flavonoïdes extraits du jus de citron et du paprika à contrer l'insuffisance vasculaire associée à une carence en acide ascorbique (vitamine C). Ces découvertes les ont amenés à considérer les flavonoïdes comme une vitamine (c'est-à-dire la vitamine P), une considération qui a été maintenue pendant plusieurs années jusqu'à ce qu'il soit démontré qu'ils n'étaient pas indispensables (**Santos-Buelga, 2021**). Avant 1980, ces composés chimiques étaient nommés « tanin végétal » ou « composé phénolique ». C'est qu'après que le terme « polyphénols » a été employé. A partir de ce moment-là, il a été défini « Composés phénoliques hydrosolubles, de poids moléculaire compris entre 500 et 3000 Dalton, et ayant, outre les propriétés habituelles des phénols, la capacité de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et autres protéines » (**Chaudier, 2021**). Dans les années 1990, l'intérêt pour les polyphénols a été renouvelé avec des observations issues des études épidémiologiques Zutphen et Seven Countries, montrant l'existence de relations inverses entre l'apport alimentaire en flavonoïdes et le risque de maladie coronarienne. Par la suite, de nombreuses études observationnelles dans différents pays et groupes de population ont suivi, conduisant à des conclusions similaires sur la relation positive entre la consommation de flavonoïdes ou de polyphénols et la protection contre les maladies cardiovasculaires (**Hertog et al., 1995**).

## 2. Définition

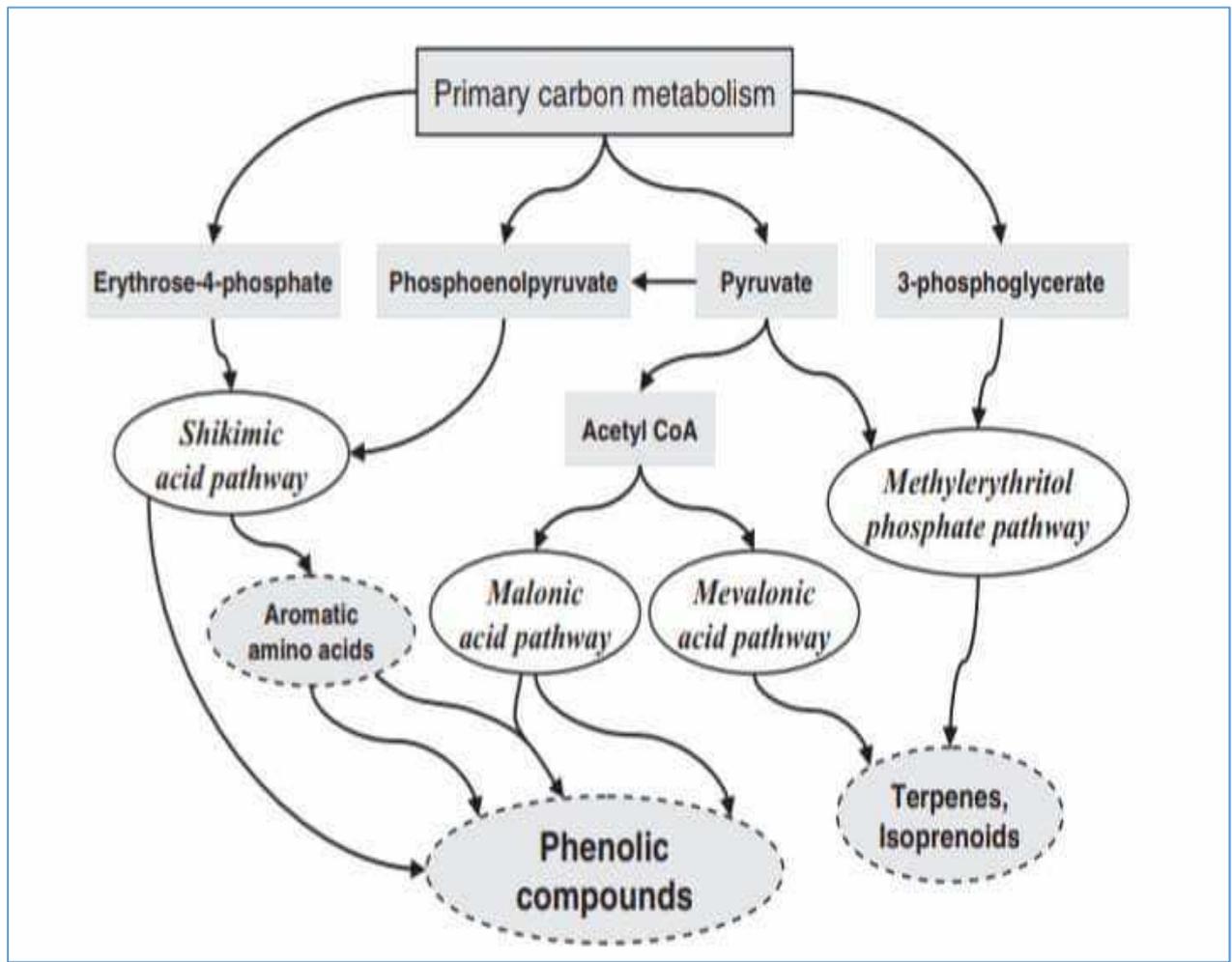
Le terme général «phénolique» couvre un groupe très large et diversifié de composés chimiques, et ils peuvent être classés de plusieurs façons. Les composés phénoliques sont bien connectés à plusieurs fonctions dans les plantes comme la protection contre les agents pathogènes envahissants ou contre les rayons UV, la pigmentation ou l'attraction des pollinisateurs et des disperseurs de graines (**Niculescu et al., 2017**). Les polyphénols ont une large gamme de molécules et différents ensembles d'activités biologiques qui sont principalement attribuées à leur structure. Des enquêtes ont révélé que les

polyphénols jouent un rôle clé dans la prévention de diverses maladies, telles que l'hypercholestérolémie, l'hyperglycémie, l'hyperlipidémie et l'apparition du cancer (**Abbas et al ., 2017**).

Les polyphénols, composés organiques présents en abondance dans les plantes, sont devenus un domaine d'intérêt émergent en nutrition au cours des dernières décennies. Un nombre croissant de recherches indique que la consommation de polyphénols peut jouer un rôle vital dans la santé grâce à la régulation du métabolisme, du poids, des maladies chroniques et de la prolifération cellulaire. Plus de 8 000 polyphénols ont jusqu'à présent été identifiés, bien que leurs effets sur la santé à court et à long terme n'aient pas été entièrement caractérisés (**Cory et al., 2018**).

### 3. Biosynthèse

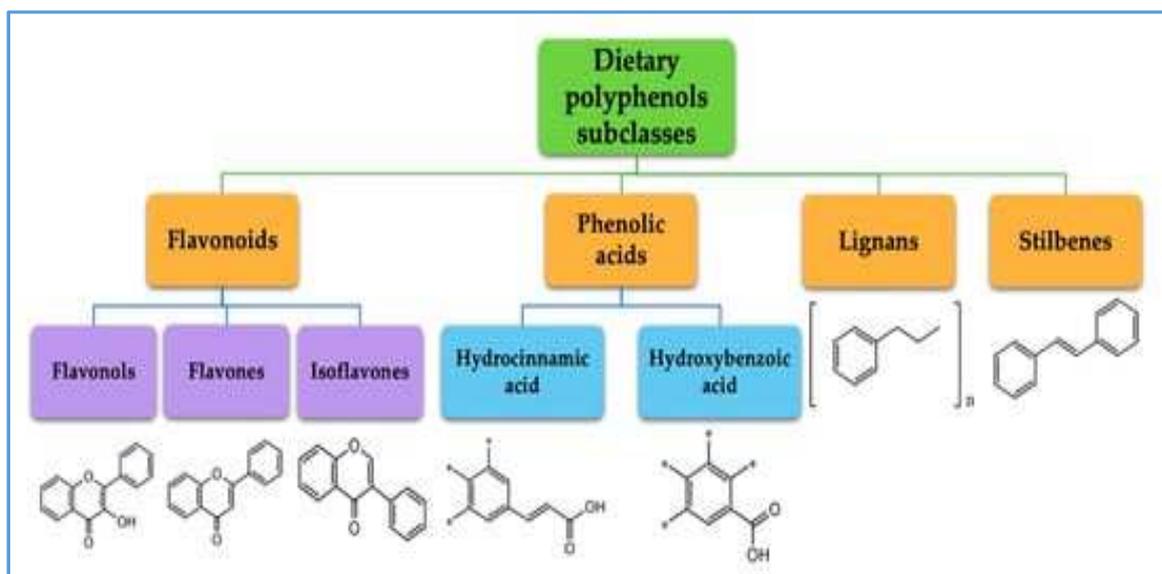
La biosynthèse des polyphénols a été discutée en profondeur par de nombreux experts dans le domaine et les lecteurs sont renvoyés aux revues et livres récents pour plus de détails. Comme tous les composés phénoliques, les acides phénoliques tels que l'acide gallique et l'acide cinnamique sont considérés comme des métabolites de la voie du shikimate (**Saltveit, 2010**). La biosynthèse des polyphénols complexes tels que les flavonoïdes est liée au métabolisme primaire *via* des intermédiaires dérivés des plastides et des mitochondries, chacun nécessitant une exportation vers le cytoplasme où ils sont incorporés dans des parties distinctes de la molécule. Le cycle aromatique B et le cycle chromane sont considérés comme provenant de l'acide aminé phénylalanine, lui-même un produit de la voie du shikimate, tandis que le cycle A provient de trois unités de malonyl-CoA. Ces trois unités malonyl-CoA sont ajoutées par des réactions de condensation de décarboxylation séquentielle, ce qui initie la biosynthèse des flavonoïdes (**Tsao, 2010**). Les différentes voies de biosynthèse des polyphénols sont présentées dans la **Figure 5**.



**Figure 5:** Principales voies de la biosynthèse des polyphénols (Saltveit, 2010).

#### 4. Classification

Les polyphénols peuvent être divisés en au moins 10 classes différentes selon leur structure chimique de base. Peuvent s’étendre de molécules simples, tels que les acides phénoliques, aux composés fortement polymérisés, tels que des tannins. Les composés phénoliques (acides phénoliques, flavonoïdes simples et proanthocyanidines) forment le groupe des composés phytochimiques le plus important des plantes (Harborne (1989)). La **Figure 6** montre la structure de quelques composés phénoliques.



**Figure 6 :** Classification des polyphénols (Truzzi *et al.*,2021)

#### 4.1. Acides phénoliques

Un acide-phénol (ou acide phénolique) est un composé organique possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. La pratique courante en phytochimie consiste à réserver ce terme aux dérivés de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique.. Les acides phénols sont des composés facilement oxydables qui doivent être éliminés afin d'éviter la formation de quinones qui fonctionnent comme des « pièges à arômes ».(**Claudine Manach *et al*; 2004**) : les acides hydroxybenzoïques sont très communs aussi bien sous forme libre que sous forme combinée à l'état d'esters ou hétérosides. Cette catégorie est abondante dans les végétaux et les aliments, notamment les épices, les fraises, certains fruits rouges et l'oignon dans lesquels les concentrations peuvent atteindre plusieurs dizaines de milligrammes par kilogramme de fruits frais (**Achat Sabiha; 2013**). L'acide cinnamique est un composé C6-C3 produit par une désamination de la phénylalanine catalysée par la phénylalanine amonialyase, l'acide paracoumarique (p-coumarique) est alors produit par l'hydroxylation de l'acide cinnamique. L'acide cinnamique et les acides hydroxycinnamiques sont aussi désignés sous le terme de phénylpropanoïdes (**K. Chrina et al ; 2008**).

## 4.2. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés polyphénoliques comprenant 15 atomes de carbone formant une structure C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub>, soit deux noyaux aromatiques reliés par un pont de 3 carbones. Ce sont les composés les plus abondants parmi tous les composés phénoliques. Ils ont des rôles variés dans les plantes en tant que métabolites secondaires, étant impliqués dans les processus de défense contre les UV, la pigmentation, la stimulation des nodules de fixation de l'azote et la résistance aux maladies par exemple (**Chrina et al., 2008**). La structure commune des flavonoïdes comporte trois anneaux sont normalement considéré et étiqueté avec les lettres A, B et C. Le cycle hétérocyclique est étiqueté C. L'atome d'oxygène est numéroté comme le première position, et les atomes de carbone restants sont numérotés à partir de C<sub>2</sub> à C<sub>10</sub>. L'anneau B montre six positions de C<sub>1</sub>' à C<sub>6</sub>' (**Singla et al.,2019**).

Les flavonoïdes sont un groupe diversifié de métabolites végétaux avec plus de 10 000 composés qui ont été identifiés jusqu'à présent. Les flavonoïdes sont situés à l'intérieur des cellules ou à la surface de divers organes végétaux et ont plusieurs fonctions dans les plantes, comme en tant qu'antioxydants, fournissant des protections contre les rayons UV nocifs ou la pigmentation des plantes, nourrissant des répulsifs, entre autres. Le raisin est l'une des sources les plus riches en polyphénols parmi les fruits. Les flavonoïdes sont les phytonutriments biologiquement actifs les plus abondants parmi les polyphénols présents dans le raisin (**Silva,2017**).

### ✓ **Les flavones:**

Ils correspondent à un sous-groupe de flavonoïdes largement distribués dans les plantes, et qui peuvent être synthétisés par différentes voies, selon qu'ils contiennent de la C- ou de la O -glycosylation et du cycle B hydroxylé. Les flavones sont en train de devenir des métabolites spécialisés très importants impliqués dans la signalisation et la défense des plantes, ainsi que des ingrédients clés de l'alimentation humaine, avec des avantages significatifs pour la santé (**Jiang et al., 2016**).

### ✓ **Les flavonols:**

Ils sont des métabolites secondaires végétaux, parmi les groupes de flavonoïdes les plus abondants, qui sont présents en grande quantité dans divers tissus de nombreuses espèces végétales. Les flavonols sont importants pour la défense contre le stress et le bon

fonctionnement du pollen, étant essentiels au maintien de la fertilité du pollen. Les mutants déficients en chalcone synthase (CHS), la première enzyme dédiée de la branche de biosynthèse des flavonols, ne peuvent pas produire de tubes polliniques. Le phénotype d'infertilité de ce mutant peut être sauvé par l'application exogène de flavonols comme la quercétine ou le kaempférol (**Rutley et al., 2021**).

#### ✓ Isoflavones

Ils sont une sous-classe distincte de la famille des flavonoïdes contenant le squelette 3-phénylbenzopyrane, dérivé biosynthétiquement par migration de 1,2-aryle à partir d'un précurseur 2-phényl-benzopyrane (**Kumar and Pratap, 2010**). Les isoflavones sont une classe de flavonoïdes qui présentent des propriétés antioxydantes, anticancéreuses, antimicrobiennes et anti-inflammatoires. De plus en plus de preuves ont mis en évidence le potentiel des isoflavones pour prévenir les maladies chroniques dans lesquelles l'inflammation joue un rôle clé, bien que les mécanismes sous-jacents restent flous. Récemment, certaines études ont soulevé des inquiétudes concernant les effets négatifs induits par les isoflavones comme la cancérogenèse, l'involution thymique et l'immunosuppression (**Yu et al., 2016**).

#### ✓ Flavanones

Ils sont une autre classe importante qui est généralement présente dans tous les agrumes tels que les oranges, les citrons et les raisins. L'héspérite, la naringénine et l'ériodictyol sont des exemples de cette classe de flavonoïdes. Les flavanones sont associées à un certain nombre d'avantages pour la santé en raison de leurs propriétés de piégeage des radicaux libres. Ces composés sont responsables du goût amer du jus et de l'écorce des agrumes. Les flavonoïdes d'agrumes exercent des effets pharmacologiques intéressants en tant qu'agents antioxydants, anti-inflammatoires, hypolipémiants et hypocholestérolémiants. Les flavanones, également appelées dihydroflavones, ont le cycle C saturé ; par conséquent, contrairement aux flavones, la double liaison entre les positions 2 et 3 est saturée et c'est la seule différence structurelle entre les deux sous-groupes de flavonoïdes. Au cours des 15 dernières années, le nombre de flavanones a considérablement augmenté (**Panche, 2016**).

### 4.3. Anthocyanidines

Les anthocyanines sont des pigments qui donnent de la couleur à de nombreux végétaux dont la vigne. Ils se produisent naturellement sous forme de glycosides. La couleur de la peau des baies est un paramètre de qualité important dans les raisins de table. La présence d'anthocyanidines 3-O-monoglucosides ainsi que de leurs dérivés acylés dans la peau des baies a été démontrée dans différents cultivars de raisin, notamment le Tempranillo, le Palomino Negro, le Cabernet sauvignon et la Syrah. En revanche, le Pinot noir est totalement dépourvu d'anthocyanes acylés. Cependant, tous les dérivés acylés n'ont pas été détectés dans toutes les variétés (**Benmeziane et al., 2016**).

### 4.4. Stilbènes

Le nom du stilbène (1,2-diphényléthylène) est dérivé du mot grec stilbos, qui signifie brillant. Ils existent sous deux formes isomères du 1,2-diphényléthylène : le (E)-stilbène (trans-stilbène), qui n'est pas stériquement encombré, et le (Z)-stilbène (cis-stilbène), qui est stériquement encombré et donc moins stable. La caractéristique du stilbène est associée à des propriétés d'absorption et de fluorescence intenses (**Ziaullah and Vasantha Rupasinghe, 2015**). Les stilbènes constituant une grande famille de composés phénoliques comprenant des composés (comme le resvératrol) et des oligomères (dimères, trimère, etc.). Le stilbène le plus étudié, le resvératrol possède de multiples activités biologiques contre plusieurs maladies chroniques et en particulier contre les maladies neurodégénératives. Il a également été montré que les autres stilbènes pourraient avoir un effet bénéfique sur la santé. Le stilbène est utilisé dans la fabrication de colorants et d'azurants optiques, ainsi que comme luminophore (luminescence) et comme scintillateur. Le resvératrol se trouve dans la peau des raisins rouges et dans d'autres fruits (**Giacomini et al., 2016**). Le vin rouge contient en très peu et il est vendu comme supplément nutritionnel dérivé principalement de la renouée du Japon. De nombreux dérivés du stilbène (stilbénoides) sont présents naturellement dans les plantes (**Singla et al., 2019**).

### 4.5. Lignanes

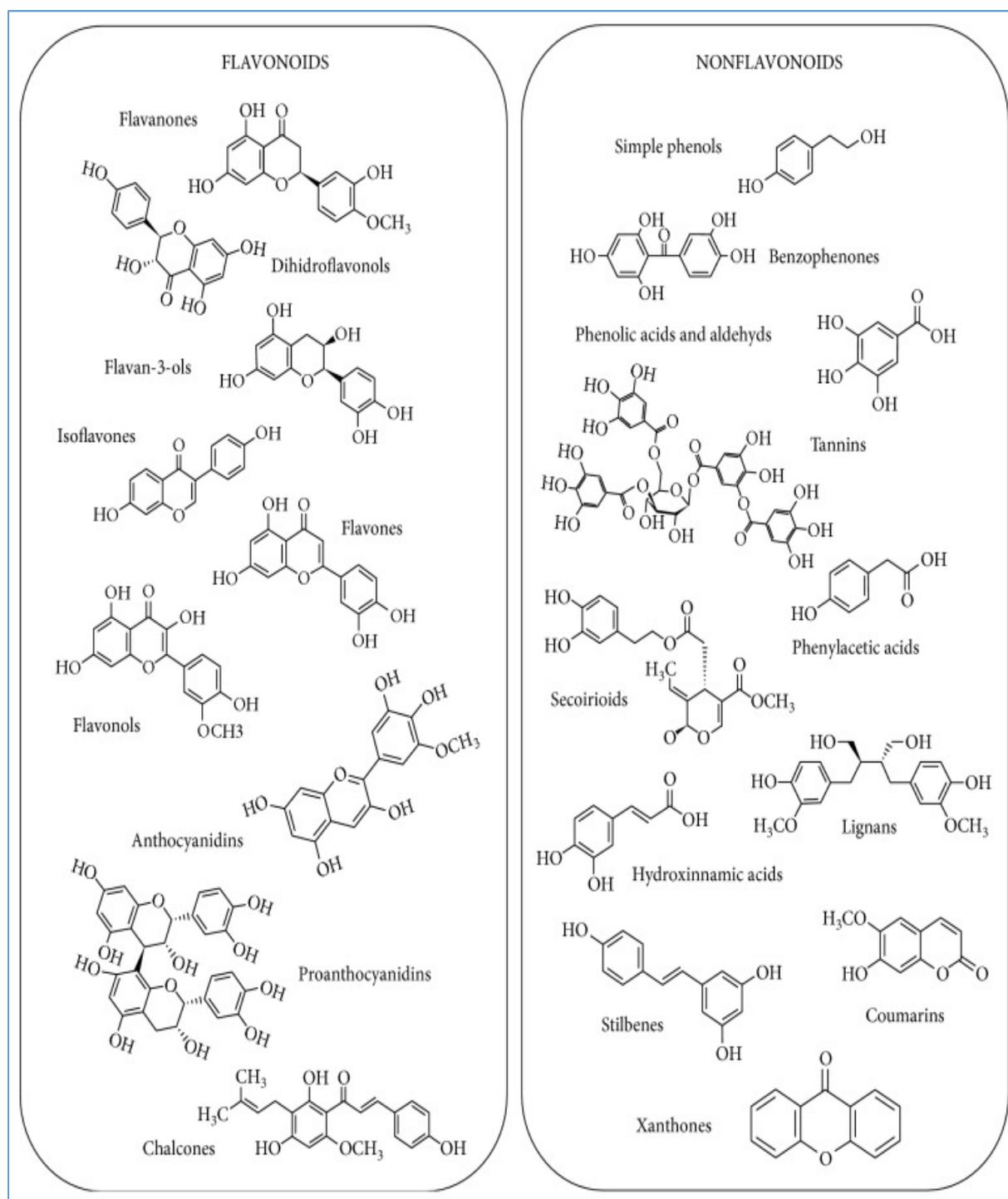
Les lignanes et les néolignanes constituent un vaste groupe de substances naturelles de nature polyphénolique très répandu chez les végétaux supérieurs. Le terme lignane a été

introduit pour décrire un groupe de dimères de phénylpropanoïdes dans lesquels les unités phénylpropanes sont liées par le carbone central (C8) de chaque chaîne propyle. Des centaines de molécules ont déjà été identifiées dans plusieurs dizaines de familles de plantes (Tsao; 2010). Leur structure chimique se caractérise par le couplage de deux unités dérivées du 1-phénylpropane, provenant elles-mêmes du métabolisme de la phénylalanine et de précurseurs appelés monolignols, ce qui les rapproche des lignines qui entrent dans la composition de la paroi des cellules végétales. Chez les lignanes, le mode de liaison des deux unités est unique, en 8 et 8', alors qu'il est variable, impliquant d'autres atomes de carbone, chez les néolignanes (Lamblin *et al.*, 2008). La Figure 7 montre les différentes structures chimiques des polyphénols.

## 5. Métabolisme des polyphénols

### 5.1. Absorption

La biodisponibilité des polyphénols varie très largement d'une molécule à l'autre. Certains polyphénols sont bien absorbés à travers la barrière intestinale et se retrouvent dans le sang. Leur concentration plasmatique est maximale environ 2 heures après leur consommation. Cette concentration diminue ensuite pour atteindre une valeur nulle 6 à 9 heures plus tard. Elle ne peut être maintenue élevée que par une consommation renouvelée au cours de la journée. L'absorption des polyphénols est conditionnée par leur différence de structure. L'absorption intestinale des polyphénols est d'autant plus limitée que leur masse moléculaire est élevée (Grijalva *et al.*, 2016). Pour être actifs, cela suppose que les polyphénols puissent franchir la barrière intestinale pour accéder en tant que molécules biologiquement actives aux tissus et cellules cibles. Il a été montré qu'après administration de doses nutritionnelles, les polyphénols circulants sont très majoritairement des formes conjuguées et que les formes non conjuguées ne sont pas ou très peu représentées. Les métabolites conjugués des polyphénols sont donc susceptibles d'être les formes biologiquement actives *in vivo*. Par ailleurs, le maintien d'une concentration plasmatique plus élevée en polyphénols requiert une ingestion répétée car les concentrations maximales sont le plus souvent atteintes 1 à 2 heures après ingestion (Achat, 2013).



**Figure 7:** Schema representative des différentes structures chimiques des polyphénols (Chiva-Blanch and Badimon , 2017).

La biodisponibilité des polyphénols est également examinée, avec un accent particulier sur l'absorption intestinale et l'influence de la structure chimique (par exemple, la glycosylation, l'estérification et la polymérisation), la matrice alimentaire et l'excrétion dans la lumière intestinale. Des informations sur le rôle de la microflore dans le catabolisme des polyphénols et la production de certains métabolites actifs sont présentées (**Tijjani et al.,2020**). Les mécanismes de conjugaison intestinale et hépatique (méthylation, glucuronidation, sulfatation), de transport plasmatique et d'élimination dans la bile et l'urine sont également décrits. Les données pharmacocinétiques des différents polyphénols sont comparées. Des études sur l'identification des métabolites circulants, l'absorption cellulaire, le métabolisme intracellulaire avec déconjugaison possible, les propriétés biologiques des métabolites conjugués et l'accumulation spécifique dans certains tissus cibles sont discutées (**Manac et al., 2004 ; Selma et al.,2009**).

## 5.2. Distribution

Le transport des composés phénoliques vers la cellule est effectué par un certain type de transporteurs protéiques. Comme il a été mentionné précédemment, les composés hydrophiles peuvent être transportés vers les entérocytes par SGLT1. Les glucuronides et sulfates de composés polyphénoliques sont trop hydrophiles pour pénétrer dans la cellule par simple diffusion. Par conséquent, la recherche a révélé que les protéines contenant une cassette de liaison à l'ATP (ABC) sont impliquées dans ce processus. Ce sont des protéines de type membranaire contenant un ou plusieurs domaines de liaison à l'ATP. Leur expression se produit dans les couches épithéliales du tractus gastro-intestinal, du foie, des reins, du placenta et des testicules (**Grijalva et al.,2016**). Toutes les protéines appartenant à cette famille possèdent un domaine ABC spécifique, responsable de la liaison et de l'hydrolyse de l'ATP. L'énergie libérée par l'hydrolyse de l'ATP est utilisée dans le transport de différentes substances. La famille des transporteurs ABC comprend les protéines de résistance multidrogue (MRP), la protéine de résistance au cancer du sein (BCRP, ABCG2) et la glycoprotéine P, qui sont impliquées dans l'efflux de composés bioactifs des cellules intestinales vers le côté basolatéral (sang) ou dans la lumière intestinale (**Lewandowska et al ., 2013**).

### 5.3. Metabolism

Les polyphénols sont soumis à 3 principaux types de conjugaison : méthylation, sulfatation et glucuronidation:

- **Méthylation** : La catéchol-O-méthyl transférase catalyse le transfert d'un groupe méthyle de la S-adenosyl-L-méthionine aux polyphénols ayant une fraction o-diphénolique (catéchol). Une telle réaction est bien connue pour la quercétine, la catéchine, l'acide caféique et la lutéoline,. La méthylation se produit généralement principalement en position 3' du polyphénol, mais une proportion mineure de produit 4'-O-méthylé est également formée. Notez qu'une quantité substantielle de 4'-méthylépigallocatechine a été détectée dans le plasma humain après ingestion de thé (**Actis-Goretta et al.,2013**).

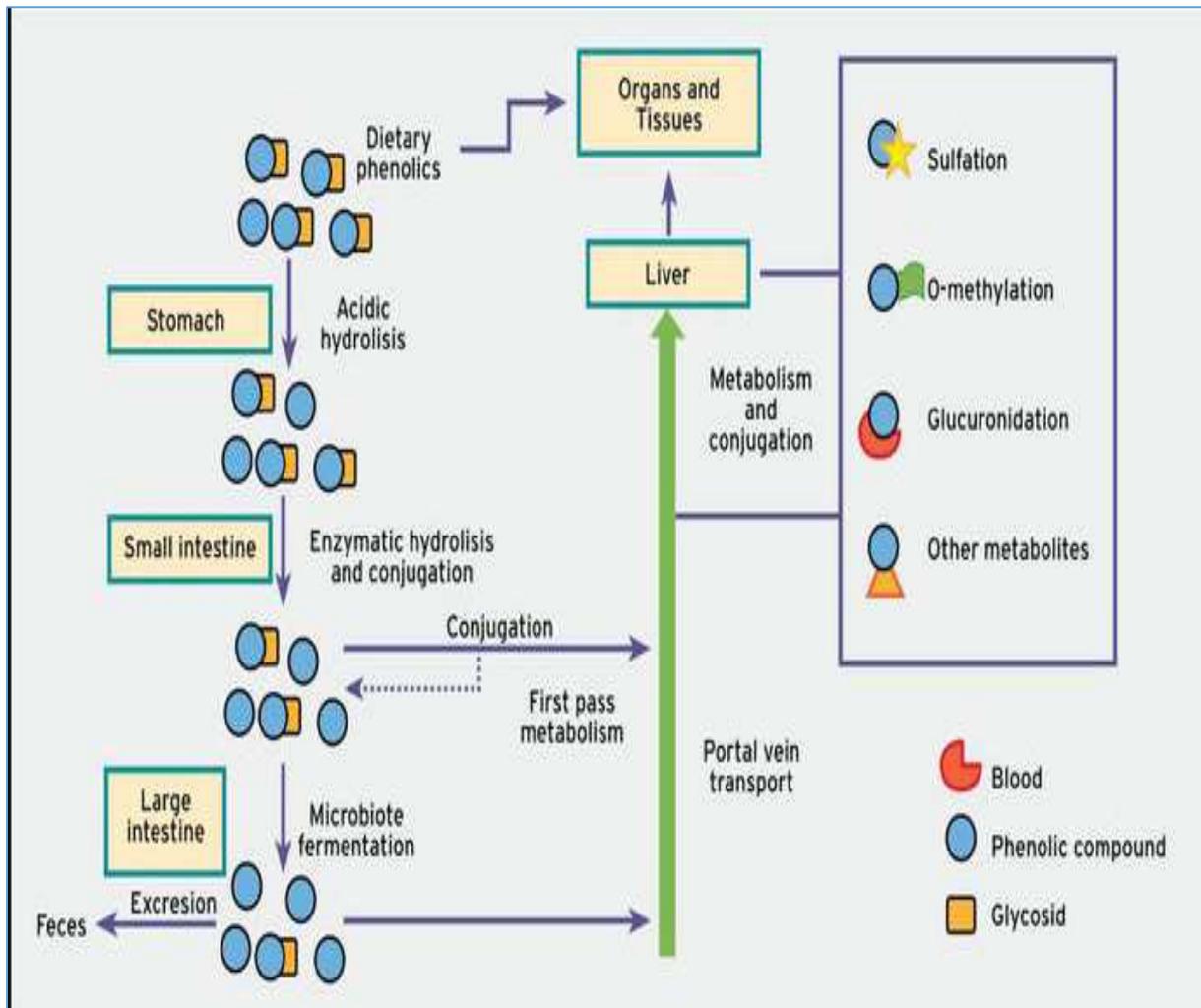
- **Sulfation** : la sulfatation se produit clairement principalement dans le foie. Les sulfotransférases catalysent le transfert d'une fraction sulfate du 3'phosphoadénosine-5'-phosphosulfate vers un groupe hydroxyle sur divers substrats (stéroïdes, acides biliaires, polyphénols, etc.) (**Selma et al., 2009**).

- **Glucuronidation** : les UDP-glucuronosyltransférases sont des enzymes liées à la membrane qui sont situées dans le réticulum endoplasmique de nombreux tissus et qui catalysent le transfert d'un acide glucuronique de l'acide UDP-glucuronique vers les stéroïdes, les acides biliaires, les polyphénols et des milliers de constituants alimentaires et xénobiotiques . La présence de métabolites glucuronidés dans le sang mésentérique ou portal après perfusion de polyphénols dans l'intestin grêle de rats montre que la glucuronidation des polyphénols se produit d'abord dans les entérocytes avant une conjugaison ultérieure dans le foie (**Manach et al., 2004**).

### 5.4.Elimination

L'excrétion dans l'urine est la voie principale d'élimination des métabolites du phénol chez l'animal comme chez l'homme. De faibles quantités de phénol inchangé sont éliminées à fortes doses (1,3 à 2,7 %). Chez le rat, 75 - 95 % de la dose absorbée sont éliminés dans l'urine en 72 heures quelle que soit la voie d'administration et moins de 5 % dans les fèces. Après exposition orale, 90 % de la dose sont excrétés dans les urines en 8 heures (38,1 %

phénol glucuronide, 49,7 % phénol sulfate, 2,1 % hydroquinone glucuronide et 0,9 % hydroquinone sulfate) ; l'élimination est complète après 12 heures. Après exposition cutanée, seuls 40 % de la dose sont éliminés dans l'urine en 4 heures et 75 % en 24 heures (Achat; 2013).



**Figure 8:** voies métaboliques des polyphénols après l'ingestion chez l'homme (Grijalva et al.,2016).

## 6. Effets biologiques des polyphénols

### 6.1. Effet anti-oxydant

Les composés réducteurs d'origine végétale sont abondants dans l'alimentation, notamment les composés phénoliques (polyphénols). Ils sont trop souvent qualifiés d'antioxydants alors que cette notion reste floue et ouverte aux abus. Certes, les polyphénols et autres micronutriments réducteurs peuvent contribuer à la protection des acides gras polyinsaturés (AGPI) contre l'oxydation, non seulement dans les aliments (y compris en tant qu'additifs) mais aussi dans le tractus digestif. Cette aptitude peut être sommairement attribuée par la capacité antioxydante totale (TAC) mais doit être confirmée dans des tests plus élaborés mis en place dans les AGPI. Par contre, les créditer d'une activité antioxydante dans les tissus (au-delà du tractus digestif) sur la seule base d'une valeur TAC élevée est abusif (**Dangles, 2020**). L'effet protecteur des polyphénols a été attribué à leurs propriétés antioxydantes, susceptibles de prévenir des dommages oxydatifs moléculaires et cellulaires induisant diverses pathologies (cancers, diabète de type 2, maladies cardiovasculaires et neurodégénératives). Si leur pouvoir antioxydant peut s'exercer au niveau du tube digestif, où ils sont largement majoritaires lors de la digestion, leurs effets antioxydants directs au niveau plasmatique sont peu probables in vivo en raison de leur faible absorption intestinale et de leur métabolisation intense par l'organisme conduisant à leur élimination plus facile (**Amiot and Landrier, 2009**).

### 6.2. Effet anti-cancer

Il est connu qu'une consommation modérée de vin rouge protégerait contre de nombreuses pathologies, du fait notamment de ses polyphénols. Nous avons étudié en particulier l'effet de ces polyphénols sur le cancer colorectal, l'un des cancers les plus fréquents dans les pays industrialisés (**Niedzwiecki et al.,2016**). Certains polyphénols purifiés de vin rouge, comme le resvératrol et la quercétine, montrent des effets antiprolifératifs contre les cellules de cancer colorectal (**Mazué, 2011**). Il a été démontré que les polyphénols et les composés bioactifs présents dans le thé, le vin rouge, le chocolat, les fruits, les jus de fruits et l'huile d'olive manipulent la prolifération cellulaire et la carcinogenèse au niveau cellulaire. Ainsi, les composés bioactifs se lient aux nutriments, aux métabolites ROS, aux cancérigènes

réactifs et aux tératogènes. Ceux-ci peuvent également influencer la sensibilité de nombreux gènes liés au cancer en atténuant l'activité des protéines kinases associées au contrôle de la progression cellulaire. Les flavanols du thé vert présentent un potentiel anticancéreux dans les lignées cellulaires humaines ainsi que dans les essais d'intervention humaine. La consommation de thé vert est également associée à un risque moindre de cancers des voies biliaires, de la vessie, du sein et du côlon (Ahmad *et al.*, 2021).

### 6.3. Effet Anti-microbien

Les polyphénols sont des agents antimicrobiens candidats à utiliser avec la viande et les produits à base de viande. La capacité des polyphénols à interagir avec les composants de la paroi cellulaire bactérienne et la membrane cellulaire bactérienne peut prévenir et contrôler la formation de biofilm, ainsi qu'inhiber les enzymes microbiennes, interférer dans la régulation des protéines et priver les enzymes cellulaires bactériennes de substrats et d'ions métalliques. Ainsi, les polyphénols sont des agents antimicrobiens candidats à utiliser avec la viande et les produits carnés (Papuc *et al.*, 2017). De nombreuses études ont montré les activités antimicrobiennes de l'extrait brut, des fractions et des anthocyanidines pures de différentes baies. Dans la myrtille (*Vaccinium myrtillus*), les anthocyanes constituent 90 % des composés phénoliques. Des extraits de myrtille et de myrtille (*Vaccinium corymbosum*) ont montré des effets inhibiteurs sur la croissance des bactéries Gram-positives (*Listeria monocytogenes*, *S. aureus*, *Bacillus subtilis* et *Enterococcus faecalis*) et Gram-négatives (*Citrobacter freundii*, *E. coli*, *Pseudomonas aeruginosa* , et *Salmonella enterica ser. Typhimurium*) (Marín *et al.*, 2015).

### 6.4. Anti-inflammatoire

Des études ont montré que de faibles concentrations de polyphénols ayant une pertinence physiologique peuvent encore moduler l'expression de divers biomarqueurs inflammatoires via différentes voies de signalisation, comme indiqué. Les effets sur ces biomarqueurs sont des cibles de médicaments thérapeutiques. Par conséquent, la capacité des composés phénoliques alimentaires sur les mêmes cytokines pro-inflammatoires et d'autres molécules de signalisation peut avoir un impact positif significatif sur la prévention des maladies chroniques non transmissibles causées par le stress oxydatif. La fonction agoniste

des composés phénoliques alimentaires est la principale caractéristique impliquée dans leurs mécanismes anti-inflammatoires (**Zhang and Dietary, 2016**). Les polyphénols ont de larges actions anti-inflammatoires. Par exemple, des études in vitro et in vivo ont démontré que les polyphénols peuvent supprimer l'expression d'un certain nombre de molécules d'adhésion pro-inflammatoires dans les cellules vasculaires et l'expression de cytokines inflammatoires dans diverses cellules immunitaires. Ces effets bloquent l'adhésion et l'infiltration subséquente des leucocytes dans les tissus enflammés (**Jiang, 2018**).

### **6.5. Effet préventif des maladies cardiaques**

A wide range of epidemiological studies and human trials have demonstrated that a diet dense in polyphenols, like tea, vegetables, fruits, and cocoa, has a higher chance of cardiac safety. An inverse correlation had been found in coronary disease and consumption of flavanols, flavonols, and flavones. Deaths rate related to cardiovascular disease were reduced with ingestion of flavanones and anthocyanins. There was an 11% reduction in the risk of cardiovascular disease demonstrated by having 3 cups tea per day (**Munawar Abbas et al; 2016**). Les polyphénols pris lors d'un repas permettraient de lutter contre l'oxydation du mauvais cholestérol. Cela empêcherait ainsi les phénomènes à l'origine de l'obstruction des artères (**Alain Sousa; 2018**).

## 1. Stress oxydatif

Le stress oxydatif (OS) peut être défini comme un déséquilibre redox entre les systèmes antioxydants et les pro-oxydants endogènes ou exogènes en faveur des pro-oxydants. Les dommages causés par les radicaux libres s'accumulent au fil du temps et peuvent représenter une cause sous-jacente majeure de maladies humaines (**Battino et al., 2016**). Le stress oxydatif joue un rôle majeur dans le développement de maladies chroniques et dégénératives telles que le cancer, l'arthrite, le vieillissement, les maladies auto-immunes, les maladies cardiovasculaires et neuro-dégénératives. Le corps humain dispose de plusieurs mécanismes pour lutter contre le stress oxydatif en produisant des antioxydants, qui sont soit produits naturellement in situ, soit fournis de manière externe par des aliments et/ou des suppléments. (**Pham-Huy et al., 2008**).

### 1.1. Radicaux libres

Il est important de savoir que lors du métabolisme normal, la réduction tétravalente de l'oxygène en eau se fait en plusieurs étapes successives qui donnent naissance à des intermédiaires potentiellement réduits, appelés radicaux primaires ou espèces réactives de l'oxygène (ROS), car ces entités radicalaires et moléculaires sont beaucoup plus réactives que l'oxygène qui leur a donné naissance. Ainsi, environ 2 % de l'oxygène consommé au niveau mitochondrial sont transformés en radicaux superoxydes  $O_2^{\bullet-}$  lors de la première réduction électronique de l'oxygène. La dégradation de ces radicaux est contrôlée par des systèmes de défense, les antioxydants (endogènes et exogènes), qui s'adaptent au taux de radicaux présents (**Migdal and Serres, 2011**). La **Figure 9** représente les quatre étapes de formation chimique des ROS dans les cellules vivantes. Les types des radicaux libres sont représentés dans le **Tableau 2**.

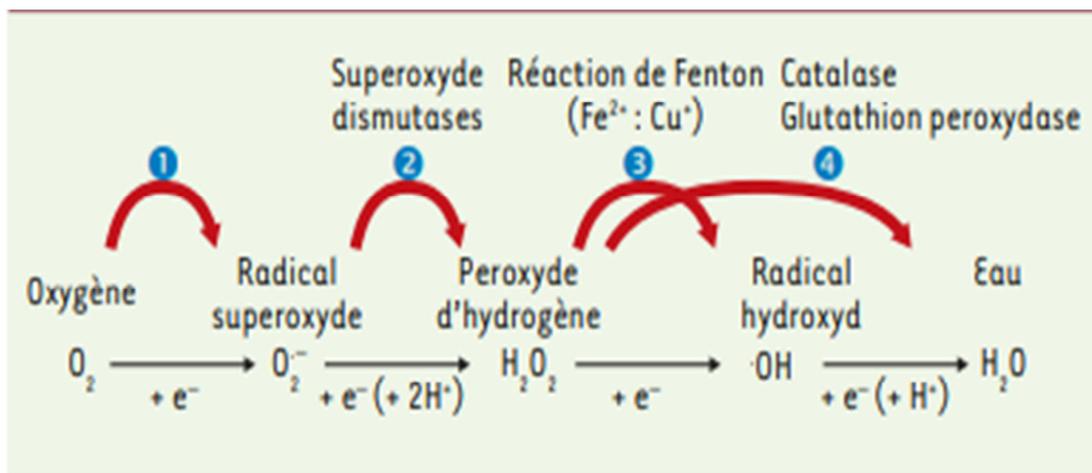


Figure 9: Les quatre étapes de la réduction de l’oxygène (Migdal and Serres, 2011).

Tableau 2 : Les différents types des radicaux libres toxiques (Espèces réactives oxygénés(ROS) et nitrées (RNS)(Ghareeb and Sarhan,2014)

Reactive Oxygen Species (ROS)		Reactive Nitrogen Species (RNS)	
Free radical	Structural formula	Free radical	Free radical
Superoxide anion	O <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	Nitric oxide	NO
Hydrogen peroxide	H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	Nitrous oxide	N <sub>2</sub> O
Hydroxyl radical	OH <sup>•</sup>	Peroxynitrite	NO <sub>3</sub> <sup>•-</sup>
Peroxyl radical	OH <sub>2</sub> <sup>•-</sup>	Nitroxyl anion	HNO
Peroxynitrous acid	HNO <sub>3</sub>		

### 1.1.2. Sources et types de radicaux libres

On distingue des sources endogènes (intracellulaires) et exogènes (en dehors de l’organisme). Le **Tableau 3** récapitule les différentes sources endogènes et exogènes donnant des radicaux libres lors du stress oxydatif.

#### ➤ Sources endogènes

L’oxygène a une structure moléculaire unique et est abondant au sein des cellules. Il accepte facilement les électrons libres générés par le métabolisme oxydatif normal dans la cellule, produisant des ROS, tels que O<sub>2</sub><sup>•-</sup> et le radical hydroxyle (HO<sup>•</sup>), ainsi que l’oxydant H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>. L’activité de plusieurs systèmes enzymatiques, tels que le système monooxygénase du cytochrome P450, la xanthine oxydoréductase, les synthases d’oxyde nitrique et plusieurs autres impliqués dans le processus inflammatoire (cyclooxygénase et lipoxygénase), peut également augmenter la génération de ROS (Pincemail *et al.*, 2001). La production

cellulaire d'O<sub>2</sub><sup>-</sup> et de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> peut faciliter la formation de HO· plus toxique et réactif en présence de métaux de transition réduits comme le fer. Il est important de noter que l'O<sub>2</sub><sup>-</sup> réagit rapidement avec l'oxyde nitrique pour former du peroxynitrite (ONOO<sup>-</sup>), un composé nitrant et oxydant puissant. Ces espèces hautement réactives, telles que HO· ou ONOO<sup>-</sup>, peuvent réagir avec les lipides membranaires pour provoquer des radicaux plus complexes en initiant une peroxydation lipidique (Auten and Davis, 2009).

➤ Sources exogènes

Les radicaux libres sont également produits par des phénomènes extérieurs à notre organisme (dits exogènes) comme l'exposition aux rayons ultraviolets ou aux rayons X, la pollution présente dans l'air que nous respirons, dans l'eau et dans les aliments que nous consommons ou encore l'exposition à la fumée de cigarette. Les aliments trop cuits ou brûlés contiennent également beaucoup de radicaux libres. Le stress, physique ou psychique, agit également sur les mitochondries qui en produisent davantage (Ciani and Tafuri, 2021). De même, les matériaux dentaires (fluorures, composites dentaires, appareils orthodontiques fixes et fixations en titane) (Żukowski and Maciejczyk, 2018).

Tableau 3: Principaux systèmes de production des ROS (Pincemail et al., 2001).

Système endogène	Système exogène
<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ altération du transport des électrons dans la chaîne respiratoire mitochondriale</li> <li>✓ biosynthèse des prostaglandines</li> <li>✓ oxydation de l'hémoglobine et du glucose</li> <li>✓ libération du fer de ses protéines de transport</li> <li>✓ agrégation des plaquettes</li> <li>✓ activation des cellules endothéliales et leucocytes</li> <li>✓ activation de cytochrome P 450microsomal</li> <li>✓ fumée de cigarette, alcool et médicaments</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>✓ exposition au soleil (UV)</li> <li>✓ exposition aux rayons γ</li> <li>✓ amiante</li> <li>✓ pollution</li> <li>✓ ozone</li> <li>✓ alimentation</li> </ul>

## 1.2. Antioxydants

Un anti-oxydant se définit comme étant « toute substance qui, présente à faible concentration comparable à celle d'un substrat oxydable, inhibe l'oxydation de ce dernier ». Les antioxydants sont naturellement présents dans de nombreux aliments et qui ont pour fonction de capter les radicaux libres. Ces derniers endommagent nos cellules, y compris l'ADN, et sont responsables notamment du vieillissement des cellules. "Les antioxydants sont les vitamines A, C et E ainsi que toute la famille des polyphénols. Certains oligo-éléments ont également une action antioxydante : le zinc, le sélénium, le manganèse... ". Dans le corps, l'oxydation incontrôlée est généralement causée par des molécules hautement réactives appelées radicaux libres (**Jacqui Adcock., 2018**). Fruits rouges, betteraves, chou kale, thé, la liste des produits qui en contiennent est longue. Mais certains en veulent toujours plus et se tournent alors vers les compléments alimentaires pour maximiser leurs apports et profiter de leurs bénéfices présumés. Cela ne serait pourtant d'aucune utilité, et pourrait même représenter un danger pour la santé (**Thibert., 2019**).

### 1.2.1. Types d'antioxydants

L'origine des anti-oxydants est endogène (glutathion, enzymes associées) et exogène (vitamines hydro-et lipo-solubles, polyphénols,..)

#### 1.2.1.1. Antioxydants endogènes

##### ➤ Superoxyde dismutase (SOD)

Elle a été isolée pour la première fois par Mann et Kleilin en 1938. Cette enzyme est connue sous le nom de protéine contenant du Cu et est identifiée sous divers titres, tels que l'érythrocuprine, l'indofénol oxydase et la tétrazolium oxydase. Enzyme SOD fonctionnant comme un catalyseur dismutase de la réaction des anions superoxydes en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et en oxygène ( $O_2$ ) (**Leroy, 2016**). Cette enzyme existe déjà dans le corps, mais nécessite l'aide de nutriments minéraux tels que le manganèse (Mn), le zinc (Zn) et le cuivre (Cu) pour fonctionner. L'activité enzymatique SOD joue un rôle important dans le système de défense de l'organisme, en particulier l'activité des composés réactifs de l'oxygène qui peuvent provoquer un stress oxydatif. Sur la base de la présence de métal agissant comme cofacteur sur le côté actif de l'enzyme, l'enzyme SOD peut être regroupée en 3 types, Fe-SOD, Cu/Zn-SOD et Mn-SOD (**Zulaikhah, 2017**).

## Catalase

La catalase (CAT) catalyse la conversion du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène moléculaire (Figure 4B) et joue ainsi un rôle important dans le traitement des réactions productrices de peroxyde d'hydrogène, y compris celle des SOD (**Ighodaro and Akinloye, 2019**). Son site actif est composé de groupements hémiques qui facilitent le transfert des électrons. La catalase est principalement située dans les peroxysomes (Figure 5), où la production de peroxyde d'hydrogène peut être élevée en raison de la  $\beta$ -oxydation (**Shields et al., 2021**).

### ➤ Système glutathion (GSH, GST, GPx et GR)

Le GSH est la L-y-glutamyl-L-cystéinyglycine (glutathion réduit) et il est principalement présente sous sa forme réduite et peut être convertie en forme oxydative (GSSG) par la glutathion peroxydase (GPx). Le glutathion oxydé (GSSG) peut être ramené à sa forme réduite (GSH) par la glutathion réductase (GR). On sait que le GSH, le principal antioxydant endogène, agit principalement dans le cytoplasme et les mitochondries. Dans les cellules saines, le GSH protège les cellules contre les lésions oxydatives. Le GSH est principalement produit dans le cytosol et est transporté du cytosol aux mitochondries à l'aide de transporteurs de glutathion spécifiques. Par conséquent, l'augmentation des niveaux de GSH dans le cytosol représente un moyen utile d'augmenter la protection contre le stress oxydatif pour les dommages cytosoliques et mitochondriaux (**Almeida Torres et al., 2022**). La GST est l'enzyme antioxydante qui assure la conjugaison des métabolites toxiques des médicaments et xénobiotiques avec le GSH facilitant ainsi leurs éliminations hors de cellules et des organes (**Gullner G et al., 2018**).

### ➤ Thiorédoxine

Le système thiorédoxine (Trx) est l'un des systèmes antioxydants centraux des cellules de mammifères, maintenant un environnement réducteur en catalysant le flux d'électrons du nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADP). La thiorédoxine (Trx) est une enzyme oxydoréductase de 12 kD contenant un site actif dithiol-disulfure. La cascade redox du système Trx est initiée par NADPH<sup>+</sup>. H<sup>+</sup> est généré par la voie des pentoses phosphates. Le NADPH<sup>+</sup>H<sup>+</sup> réduit la Trx réductase oxydée (TrxR), qui régénère le

pool de Trx réduite. La Trx réduite aide à maintenir un environnement réducteur pour un certain nombre de protéines différentes (**Eddaikra and Eddaikra ., 2020**).

### 1.2.1.2. Antioxydants exogènes

#### ➤ Vitamins C et E

La vitamine C ou acide ascorbique, est un piègeur de radicaux libres hydrosoluble. De plus, il régénère la vitamine E dans les membranes cellulaires en combinaison avec le GSH ou des composés capables de donner des équivalents réducteurs. La vitamine C se transforme en radical ascorbate en donnant un électron au radical lipidique afin de mettre fin à la réaction en chaîne de peroxydation lipidique. Les paires de radicaux ascorbate réagissent rapidement pour produire une molécule d'ascorbate et une molécule de déhydroascorbate. Le déhydroascorbate n'a aucune capacité antioxydante. Par conséquent, le déhydroascorbate est reconverti en ascorbate par l'ajout de deux électrons. Il a été proposé que la dernière étape de l'ajout de deux électrons au déhydroascorbate soit réalisée par l'oxydoréductase (**Balasaheb Nimse and Dilipkumar Palb, 2015**). La vitamine E est le composant liposoluble majeur du système de défense antioxydant cellulaire et est exclusivement issue de l'alimentation. Il a de nombreux rôles importants dans le corps en raison de son activité antioxydante (**Rizvi, 2014**).

#### ➤ Polyphenols

Ils constituent une famille importante d'antioxydants présents dans les végétaux. L'alimentation fournit environ 1g de polyphénols par jour principalement par l'apport en fruits et, dans une moindre mesure, en légumes et en céréales. Ils sont présents sous forme d'anthocyanine dans les fruits rouges et le vin rouge, sous forme de flavonoïdes dans les agrumes, l'huile de lin et sous forme d'épicatéchine dans le vin, le thé, le chocolat, les pommes, les oignons et les algues brunes. Globalement, ce sont d'excellents piègeurs des EOA et de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre (**Haleng et al., 2007**).

#### ➤ Oligoéléments

Les oligoéléments (zinc, magnésium, sélénium..) sont présents sous différentes formes dans la nature, et ces éléments sont très essentiels pour que le corps remplisse

différentes fonctions. Les oligo-éléments sont très importants pour les fonctions cellulaires aux niveaux biologique, chimique et moléculaire. Ces éléments interviennent dans les réactions biochimiques vitales en agissant comme cofacteurs pour de nombreuses enzymes antioxydants (SOD, Catalase, GPX), ainsi qu'en tant que centres de stabilisation des structures des enzymes et des protéines (**Prashanth, 2015**). Dans l'organisme, les oligoéléments sont présents en quantités infinitésimales, mais ils n'en sont pas moins indispensables à son bon fonctionnement. Certains participent aux réactions enzymatiques, d'autres interfèrent avec les hormones, aident l'organisme à se défendre contre le stress oxydatif (**Balleydier, 2019**).

## 2. Méthodes d'exploration de l'activité antioxydante

Différents tests chimiques *in vitro* ont été développés pour mesurer les capacités antioxydantes des produits végétaux. Malgré la popularité récente de la recherche sur les antioxydants, le manque de tests standardisés pour comparer les résultats de recherche de différents groupes de recherche a été un défi majeur. L'examen de divers dosages d'antioxydants est nécessaire pour le développement de méthodes standard largement applicables par les chercheurs et l'industrie (**Ru et al., 2012**). Cependant, en raison de la nature complexe des systèmes biologiques, il n'existe pas de méthode universelle unique pour mesurer la capacité antioxydante. Plusieurs méthodes chimiques d'étude *in vitro* de l'activité antioxydante telle que le piégeage des radicaux libres (le DPPH<sup>o</sup>, ABTS<sup>+</sup>, NO<sup>o</sup> et O<sup>1o</sup>) et la captation des métaux de transition (le fer et le cuivre) confirmant la propriété de piégeage des radicaux libres des extraits de plantes (**Litescu et al., 2010**).

### 2.1. Activité de récupération du DPPH

La molécule 1,1-diphényl-2-picrylhydrazyl ( $\alpha, \alpha$ -diphényl- $\beta$ -picrylhydrazyl; DPPH) est caractérisée comme un radical libre stable en raison de la délocalisation de l'électron de réserve sur l'ensemble de la molécule, de sorte que le molécule ne se dimérise pas, comme ce serait le cas avec la plupart des autres radicaux libres. La délocalisation de l'électron donne également naissance à la couleur violet foncé, caractérisée par une bande d'absorption en solution d'éthanol centrée à environ 517 nm. Lorsqu'une solution de DPPH est mélangée à celle d'un substrat (AH) pouvant donner un atome d'hydrogène, cela donne alors la forme réduite avec la perte de cette couleur violette (**Sasikumar et al., 2020**).

## 2.2. Essai de piégeage du peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>)

Les êtres humains sont exposés au H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> indirectement via l'environnement à près de 0,28 mg/kg/jour avec un apport provenant principalement des cultures de feuilles. Le peroxyde d'hydrogène peut pénétrer dans le corps humain par inhalation de vapeur ou de brouillard et par contact avec les yeux ou la peau. H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> est rapidement décomposé en oxygène et en eau, ce qui peut produire des radicaux hydroxyles (OH °) qui peuvent initier une peroxydation lipidique et causer des dommages à l'ADN dans le corps (**Gulcin, 2020**).

## 2.3. Dosage du pouvoir réducteur-antioxydant ferrique (FRAP)

Cette méthode mesure la capacité des antioxydants à réduire le fer ferrique. Il est basé sur la réduction du complexe de fer ferrique et de chlorure de 2,3,5-triphényl-1,3,4-triaza-2-azoniacyclopenta-1,4-diène (TPTZ) en forme ferreuse à faible pH. Cette réduction est suivie en mesurant la variation d'absorption à 593 nm, à l'aide d'un spectrophotomètre à barrette de diodes. Le dosage des antioxydants peut être effectué par la méthode développée par **Benzie et Strain (1999)**.

## 2.4. Capacité d'absorption des radicaux oxygènes (ORAC)

ORAC est une nouvelle analyse de tube à essai passionnante et révolutionnaire qui peut être utilisée pour tester le "pouvoir antioxydant" des aliments et d'autres substances chimiques. Ce test peut être réalisé en utilisant soit la β-phycoérythrine (β-PE) soit la fluorescéine comme molécule cible. Lors de l'examen, le β-PE n'est pas rencontré dans les publications postérieures à 2005 (**Litescu et al.,2010**). Il semble donc que la fluorescéine remplace le β-PE en tant que molécule cible dans le test ORAC. Le test est effectué en utilisant Trolox (un analogue soluble dans l'eau de la vitamine E) comme étalon pour déterminer l'équivalent Trolox (TE). La valeur ORAC est ensuite calculée à partir de l'équivalent Trolox et exprimée en unités ou valeur ORAC. Plus la valeur ORAC est élevée, plus le "pouvoir antioxydant" est élevé (**Sasikumar et al.,2020**).

# *Partie Expérimentale*

### 1. Données bibliographique sur la famille des Apiacées

La plante étudiée dans cette recherche appartient à la famille des Apiaceés. Cette famille botanique anciennement appelées Ombellifères, comprennent environ 3.000 espèces se répartissant dans toutes les régions tempérées mais surtout dans l'hémisphère Nord. C'est une famille très homogène facile à reconnaître grâce à son inflorescence en ombelles composées. Paradoxalement, les espèces de cette famille sont assez difficiles à différencier les unes des autres (**Gupta and Chaturvedi, 2019**). La famille des Apiacées est très homogène et sa classification est basée sur des caractères tirés de l'organisation des ombelles et du fruit. Les plantes de la famille des Apiacées comporte de nombreuses espèces, nous citons quelque une (**Sousa et al., 2021**): *Aethusa cynapium* L., *Ammi visnaga* (L.) Lam., *Anethum graveolens* L., *Angelica archangelica/sylvestris* L., *Anthriscus cerefolium* L., *Apium graveolens* L., *Astrantia major/minor* L. Certaines plantes de la famille des Apiacées peuvent être utilisées comme aliments. Les racines de la carotte (*Daucus carota* L.), du panais (*Pastinaca sativa* L.), du maceron (*Smyrniium olusatrum* L.) et du céleri (*Apium graveolens* L.) peuvent être consommées ainsi que les feuilles de persil (*Petroselinum crispum* L.) et de céleri. Le cerfeuil (*Anthriscus cerefolium* L.) est utilisé en tant que condiment. Les souches et le pétiole d'angélique (*Angelica archangelica* L.) sont utilisés en confiserie (sous forme confite) car riches en glucides (**Riddhi and Yogesh, 2015 ; Pollastro et al., 2020**).

### 2. Préparation de l'extrait

1,2 kg des parties aériennes de la plante d'étude (de la famille Apiaceae) pulvérisée sont mises à macérer à température ambiante dans un mélange hydro-alcoolique (Méthanol /Eau, 70/20, V/V), en répétant cette opération 3 fois avec renouvellement du solvant (24 à 48 heures/3fois). L'extrait hydro-alcooliques récupérés est réuni, filtrés, concentrés à sec, puis dilué avec de l'eau distillée à raison de 400 ml pour 1kg de matière sèche. Une décantation pendant une nuit permet le dépôt des composés hautement lipophiles (la chlorophylle, les cires etc...). La solution ainsi dégraissée subit une filtration pour obtenir une solution aqueuse. Cette dernière a subi des extractions de type liquide- liquide en utilisant des solvants de polarité croissante en commençant par le chloroforme, puis l'acétate d'éthyle et en dernier le n-butanol. Après la concentration sous pression, l'extrait n-butanol est utilisé dans cette étude. Pour l'activité anti-oxidante les concentration préparées sont nommés C1(75) à C5 (900)µg/ml.

### 3. Analyses sur l'extrait

#### 3.1 Dosages des polyphénols totaux

La méthode repose sur le transfert d'électrons en milieu alcalin de composés phénoliques pour former un chromophore bleu constitué par un complexe phosphotungstique / phosphomolybdenum où l'absorption maximale dépend de la concentration des composés phénolique. Le protocole utilisé est basé sur celui décrit par **Singleton and Ross (1965)**. En bref, une aliquote de 100  $\mu$ l d'extrait de test a été mélangée avec 250  $\mu$ L de réactif de Folin-Ciocalteau (1N) pendant 2 min et 1250  $\mu$ l de carbonate de sodium à 20 % ont ensuite été ajoutés. Après 2 h d'incubation à température ambiante, l'absorbance de la réaction a été mesurée à 760 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. L'acide gallique a été utilisé comme standard de référence pour l'établissement de la courbe d'étalonnage et pour la quantification des teneurs en polyphénols totaux exprimées en mg d'équivalent d'acide gallique par gramme d'extrait (mg GAeq/g d'extrait).

#### 3.2. Capacité antioxydante totale (TAC)

La TAC de l'extrait a été évalué par la méthode de phosphomolybdène. Cette technique est basée sur la réduction de molybdène Mo (VI) présent sous la forme d'ions molybdate  $\text{MoO}_4^{2-}$  à molybdène Mo (V)  $\text{MoO}^{2+}$  en présence de l'extrait pour former un complexe vert de phosphate/ Mo(V) à pH acide (**Prieto et al.,1999**). Pour le dosage, 300  $\mu$ l d'extrait ont été mélangés avec 3 ml de réactif phosphomolybdate (acide sulfurique 0,6 M, phosphate de sodium 28 mM et molybdate d'ammonium 4 mM). Les tubes sont vissés et incubés à 95°C pendant 90 min. Après refroidissement, l'absorbance des solutions est mesurée à 695nm. Le mélange a été refroidi à température ambiante. Son absorbance a été mesurée à 765 nm contre un blanc. Pour le blanc, l'extrait est remplacé par le méthanol. Les résultats ont été exprimés en % inhibition.  $\text{Inhibition\%} = [(A_0 - A) / A_0] \times 100$ ; d'où A (Abs échantillon) et  $A_0$  (Abs contrôle).

#### 3.3. Test au DPPH

Le test au DPPH mesure l'activité antioxydante des composés capables de transférer des atomes d'hydrogène. Le composé (**DPPH<sup>+</sup>**) est un cation radical coloré et stable de couleur

pourpre qui montre un maximum d'absorbance à 517 nm (Braca *et al.*, 2001). Un volume d'extrait à différentes concentrations est mélangé à 2ml de DPPH à 0,004% dans du méthanol. Après homogénéisation, le mélange a été incubé à la température ambiante à l'abri de la lumière pendant 30 minutes. Les absorbances ont été lues à 517 nm contre blanc ne contenant pas d'extrait. L'activité antioxydante est exprimée en % inhibition.  $\text{Inhibition\%} = [(A_0 - A) / A_0] \times 100$  ou d'où  $A_0$  (Abs échantillon) et  $A$  (Abs contrôle). La vitamine C est utilisé comme un standard pour la méthode TAC et le test DPPH.

#### 4. Etude sur l'animal

Cette partie expérimentale a été réalisée sur des rats *Wistar Albinos* adultes (206-236 g) issus par élevage au niveau de l'animalerie de l'Université Mentouri de Constantine 1. Après une période d'acclimatation dans des conditions standards, les rats sont repartis en 4 lots de 6 rats.

Lot 1 : Rats témoins reçoivent l'eau potable et la nourriture

Lot2 : Rats intoxiqués par l'Af (600p)

Lot 3 : Rats traités par la vitamine c (10 mg/kg ; ip)

Lot4 : Rats traités par l'extrait (400mg/kg ; po)

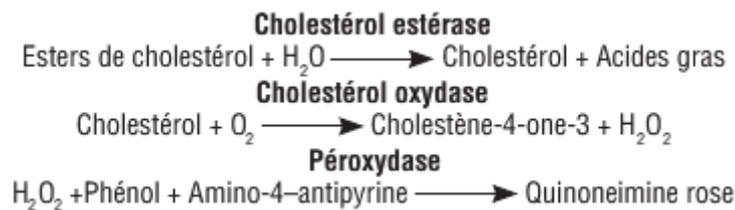
La durée du traitement est de 14 jours ( GodoyIano *et al.*,2014).

Le sang est prélevé au niveau de la veine porte dans des tubes contenant de l'héparine pour prévenir la coagulation. Ces prélèvements sont effectués, sur des rats à jeun. Ensuite, le sang est mis dans des tubes héparines, centrifugé à 3500 tours/minute pendant 15 minutes. Le sérum récupéré est utilisé pour le dosage du cholestérol et protéines totales sériques en suivant les méthodes standards appropriées. Après la prise de sang, les rats ont été anesthésiés puis disséqués. Le foie est prélevé, rincé au sérum physiologique, essuyé et pesé pour effectuer la mesure de l'activité de la catalase et protéine. L'homogénat du foie (10%) est préparé dans une solution froide de chlorure de potassium (1,15 %) à l'aide d'un homogénéiseur. L'homogénat obtenu a été diluée avec une solution de tampon phosphate 0,05 M avant analyse.

## 4.2. Dosages biochimiques

### A. Cholestérol sérique

Le taux de cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinoneimine est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et du amino-4-antipyrine en présence de phénol et de peroxydase selon les réactions suivantes :



La quantité de quinoneimine rose formée est proportionnelle à la concentration du cholestérol. Le milieu réactionnel constitue de 10 $\mu$ l de sérum ou du standard et 1ml de réactif du kit. Les absorbances ont été lu à 505 nm après une incubation de 5 minutes à température ambiante.

### B. Protéines totales sériques

Le taux de protéines totaux dans le sérum est estimé par le réactif Biuret. Les liaisons peptidiques des protéines réagissent avec le  $\text{Cu}^{2+}$  en solution alcaline pour former un complexe bleu-violet dont l'absorbance est proportionnelle à la concentration de protéines. Le réactif Biuret contient du sodium potassium tartrate qui complexe les ions cuivre et maintient leur solubilité dans le milieu alcalin selon la méthode de **Gornall *et al* (1949)**. Le milieu réactionnel constitue de 20 $\mu$ l de sérum ou du standard (albumine bovine) et 1ml de réactif Biuret du kit. Les absorbances ont été lu à 546 nm après une incubation de 5 minutes à température ambiante.

### C. Activité de la catalase

Le principe de cette méthode est le suivi de la décomposition de peroxyde ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) d'hydrogène en oxygène moléculaire et en eau par la catalase **Aebi(1984)**. En bref, le mélange réactionnel contenant 1,9 ml de tampon phosphate (50 mM, pH 7) et 0,1 ml d'échantillon a été incubé à température ambiante pendant 10 minutes. La réaction a été initiée par addition de 1ml de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (30mM, pH 7,0) et le changement d'absorbance par

minute a été enregistré pendant 3 minutes à 240 nm. L'activité spécifique est exprimée en unité /mg protéine.

#### D. Protéines

Les protéines en milieu alcalin forment avec les ions  $\text{Cu}^{2+}$  un complexe hexacoordonné dont la couleur varie du rose violet au bleu violet suivant la quantité de protéines présente dans le milieu. Le complexe dont la longueur d'onde d'absorption maximale est 750 nm est proportionnel à la quantité de protéine présente (**Lowry *et al.*,1954**). Le réactif de dosage est fraîchement préparé de 20ml  $\text{NaCO}_3$  (2%), 1ml  $\text{CuSO}_4$  (1%) et 1ml tartrate de Na et K (1%). Le mode opératoire est d'introduire dans un tube à essai 100 $\mu$ l d'homogénat et 1 ml du réactif de dosage. Le mélange est incubé à température ambiante pendant 10 minutes ensuite 500 $\mu$ l du Folin-Ciocalteu (10%) sont ajoutés. Le mélange est incubé à température ambiante pendant 30 minutes. La densité optique est lue 750nm contre le blanc. L'albumine (albumine de sérum bovin) a été utilisée comme un étalon.

#### 5. Analyses statistiques

L'analyse statistiques a été réalisée par l'analyse (ANOVA) le test de comparaison « *t*-student » avec un seuil de significativité  $P < 0,05$ . Les résultats sont présentées sous la forme de moyenne  $\pm$  ESM(n=6 rats ou n=3 ).

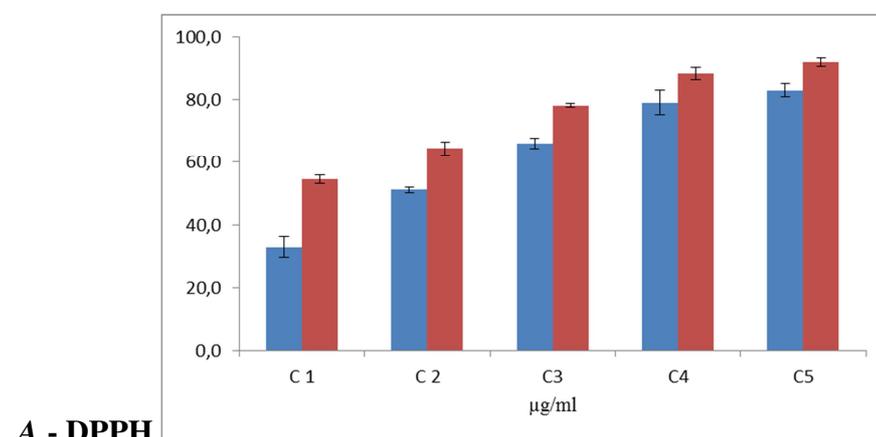
## *Résultats et Discussion*

## 1. Teneurs en polyphénols totaux et activités anti-oxydante de l'extrait

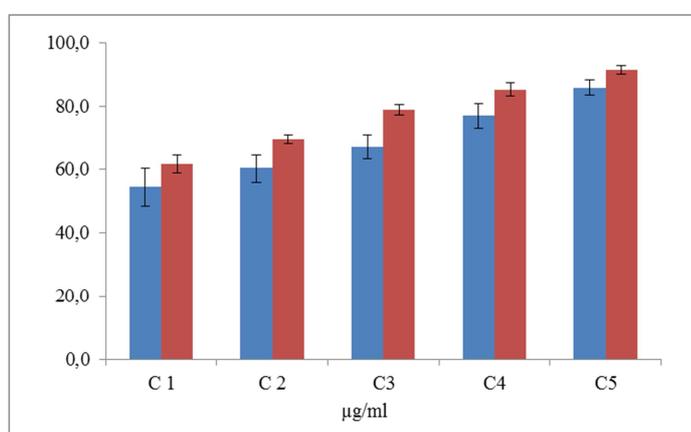
Les pourcentages d'inhibition du radical DPPH et la capacité antioxydante (TAC) de l'extrait sont représentés sur la **Figure 10**. L'extrait et le standard (vitamine C) ont montré une activité antioxydante intéressante et d'une manière dose dépendante. Les pourcentages maximaux d'activité anti-oxydante enregistrés par l'extrait sont 82,9 % et 88,5 % pour le DPPH et la TAC respectivement. Le contenu de l'extrait en polyphénol totaux est 117GAEq/g.

Pour le piégeage du radical DPPH et d'après les résultats représentés dans la (**Figure 10A**), il semble que le pourcentage d'inhibition du radical libre augmente avec l'augmentation de la concentration soit pour la standard (vitamine C) ou pour l'extrait de plante, d'une manière dose dépendant. Le test DPPH repose sur l'élimination du DPPH, un radical libre stabilisé. Il est en effet un cristallin de couleur foncé composé constitue de particules radiculaires stables. En particulier, c'est un bien radical connu et un test antioxydant populaire, le radical DPPH a une teinte violet foncé en solution, mais lorsqu'il est réduit ainsi que transformé en DPPH-H, il devient incolore ou jaune claire (**Baliyan et al., 2022**). Donc il y a une forte activité de piégeage de DPPH° confère des niveaux élevé d'activité antioxydant de l'échantillon. Ce piégeage des radicaux élevé peut être dû à son contenu en composé phénolique parce que le potentiel antioxydant de plante est proportionnel avec la teneur en polyphénols présente (**Bakchiche et al., 2018**).

Les résultats obtenus dans la (**Figure10B**), représente le pourcentage de la capacité antioxydants totale en fonction de la concentration. On observe que les pourcentages de standard (Vitamine C) sont plus élevé par rapport au l'extrait d'une manière dose dépendante. La valeur TAC maximal de standard est estimé par 88,5% et de l'extrait par 82,9% avec la concentration maximale cela pourrait être expliqué par les teneurs considérables en composés phénoliques dans l'extrait de notre plante. Ces résultats montrent qu'il existe une corrélation entre la teneur en composés phénoliques et la capacité antioxydante de l'extrait Comme les résultats de (**Ouerfelli et al., 2017**).



**B - TAC**



**Figure 10:** Pourcentages de l'activité anti-oxydante de l'extrait et le standard (n=3)

**A**-DPPH° et **B**- La TAC.

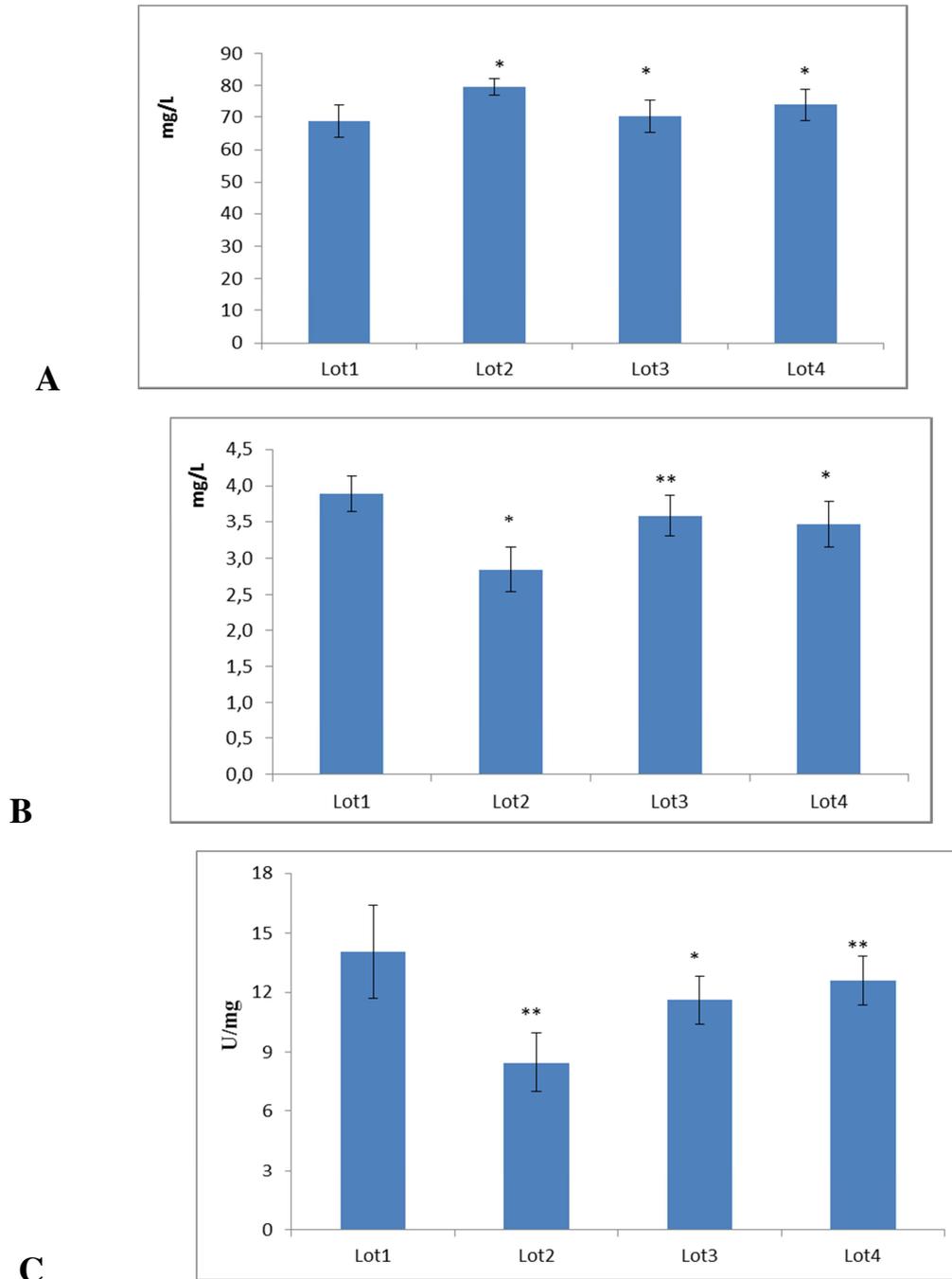
## 2. Effet de l'extrait sur les paramètres biochimiques chez les rats

Au cours de notre expérimentation, le taux de la cholestérolémie totale est évalué et les résultats obtenus sont représentés dans la **Figure 11 A**. On observe une augmentation significative (0,01) de taux de cholestérol chez les rats intoxiqués (groupe 2) par rapport aux témoins (groupe 1). Par ailleurs, une diminution significative (0,01) de cholestérol chez les rats traités par le standard de vitamine C (groupe 3) et les rats traités par l'extrait (groupe 4) par rapport au groupe 2. L'augmentation de taux de cholestérol dans le groupe intoxiqué indique une perturbation de sa production hépatique. La restauration de la cholestérolémie chez les animaux des groupes 3 et 4 confirmant les bienfaits es traitements préventifs

utilisées, la vitamine C et l'extrait. Nos résultats sont en accord avec ceux trouvés par **Adaramoye et al.(2008)** qui suggèrent que l'extraits poly phénoliques sont capable de réduire la biosynthèse hépatique des triglycérides et favorise la redistribution de cholestérol entre les molécules de lipoprotéines.

La **Figure11 B** représente les résultats de taux de protéine totale. On observe une diminution significative (0,01) de taux de protéine chez les rats intoxiqués (lot 2) par rapport aux témoins (Lot 1) cela indique qu'il y a une perturbation de synthèse protéinique par les organes cibles tel que le foie. Par contre il y a une augmentation significative (0,05) de taux de protéine chez le groupe 3 traités par la vitamine C et le groupe 4 traités par l'extrait. Nos résultats sont en accord avec ceux de **Al-Amoudi et al.(2017)** qui a montré que les métabolite secondaire de la plante *Foeniculum vulgare* de la famille Apiaceae améliores les perturbations des paramètres biochimique induits par l'acide valoproic chez le rat .

De nombreuses théories ont été avancées pour expliquer le mécanisme de l'intoxication au nombreux produits chimiques, y compris les radicaux libres et le stress oxydatif avec des perturbations dans le système de défense antioxydant et comme conséquences pour les nucléotides cellulaires et induisent des troubles métaboliques (**Yildirim, 2018; El Rabey et al., 2021**). La **Figure 11 C** représente l'activité de la catalase hépatique , une enzymes antioxydante endogenes, dans les quatre lots. Chez les rats intoxiqué (lot 2) l'activité de la catalase est signifacativement plus basse (0,05) par rrapport aux témoins (lot 1),. Cette diminution en catalase indique une situation de stress oxydative hépatique et formation des radicaux libres toxique pour le foie et le rein (**Ben Saad et al ., 2017**). Contrairement au lot 2, les lots3 et 4 ont montrés une augmentation signifacative (0,01 et 0,05 respectivement) de l'activité enzymatique de catalase. Cela indique que l'extrait possède une activité antioxydante situmule l'activité de catalase hépatique. La catalase est une enzyme catalysant la dismutayion du peroxyde d'hydrogène en eau, et en oxygène. Cette hémoprotéine protège les tissus des radicaux hydroxyles qui sont très réactifs (**Ben Saad et al ., 2017**). Ses propriétés bénéfique de notre l'extrait sont attribuées à sa *richesse* en composés poly phénolique largement abondantes les plantes de la famille Apiacées (**Ăćimović and Milić ., 2017**).



**Figure 11** : Effet de l'extrait sur les paramètres biochimiques

**A/** Taux du cholestérol **B/** Taux de protéines totales **C/** Activité de la catalase

*Lot 1 témoins Lot 2 intoxiqué Lot 3 vitamine C Lot4 Extrait*

## *Conclusion et Perspectives*

Beaucoup de gens pensent que l'importance des plantes se limite à être de la nourriture, une source d'oxygène et de bois. Ce n'est absolument pas vrai. L'importance des plantes va au-delà. L'un des plus anciens traitements connus dans le monde est la phytothérapie. Ils ont été bouillis et d'autres mangés, et certains d'entre eux sont mélangés avec d'autres ingrédients afin d'extraire ses bienfaits pour la santé. La majorité des médicaments actuels sont des copies concentrées de remèdes végétaux, notamment les polyphénols qu'ils sont les composés les plus intéressants et les plus étudiés de nos jours.

Dans notre étude nous sommes intéressés à l'étude d'un extrait butanolique d'une plante de la famille *Apiacées*. D'abord, l'analyse de l'extrait par la méthode de Folin ciocalteu montre sa richesse en substances bioactives notamment les polyphénols. Ensuite, l'exploration de l'activité anti-oxydante *in vitro* par la méthode de piégeage de radical stable (DPPH°) et l'évaluation de la capacité anti-oxydante totale (TAC) ont révélé le potentiel anti-oxydant intéressant de l'extrait. Ces résultats obtenus sont attribuées aux présences des polyphénols qui sont des molécules antio-xydantes capables de neutraliser les radicaux libres. Nous avons également vérifié le rôle préventif de l'extrait chez les animaux intoxiqués par l'Af. Les résultats montrent une chute des taux de protéinémie et cholestérolémie ; indiquant une perturbation métabolique et dysfonctionnement de certains organes chez rats intoxiqués. Le prétraitement des rats par l'extrait a montré la restauration de taux de cholestérol et des protéines totaux par rapport aux rats intoxiqués. De même, l'extrait améliore significativement l'activité de la catalase hépatique par rapport aux des rats intoxiqués. Ces données suggèrent que les polyphénols contenus dans l'extrait ont contribué efficacement dans l'amélioration de la capacité antioxydant du foie. A travers notre étude, nous révélons l'importance d'utiliser cette plante et ses nombreux bienfaits en médecine traditionnelle.

En perspective, il vaudrait mieux mettre en avant l'intégration des plantes dans la médecine moderne et lui donner plus d'importance.

Nous espérons également que les substances actives de cette plante seront isolées et distinguées et fabriquées sous forme de compléments nutritionnels.

Nous recommandons également la culture de plantes médicinales et alimentaires afin que chacun en profite et pour réduire diverses maladies.

## *Liste de références*

- Abbas M., Saeed F., Anjum F M., Tufail T., Bashir M S.** Natural polyphenols: An overview. *International Journal of food properties*, 2016, 20, (8):1689-1699. <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1220393>
- Abbas M., Saeed F., Anjum FM., Afzaal M., Tufail T., Bashir MS, Ishtiaq A., Hussain S., Rasul Suleria HA.** Natural polyphenols: An overview. *International Journal of Food Properties*, 2017, 20 (8):1689-1699. <https://doi.org/10.1080/10942912.2016.1220393>
- Achat S.** Polyphénols de l'alimentation: Extraction, pouvoir antioxydant et interaction avec des ions métalliques. Université A.Mira-Bejaia,. Thèse de doctorat, 2013, P 16- 19.
- Actis-Goretta L., Lévèques A., Rein M., Teml A., Schäfer C., Hofmann U.** Intestinal absorption, metabolism, and excretion of epicatechin in healthy humans assessed by using an intestinal perfusion technique. *Am J Clin Nut*, 2013, 98 (4):924-93.
- Aćimović MG., Milić NB.** Perspectives of the *Apiaceae* Hepatoprotective Effects – A Review. *Nat Prod Commun*, 2017, 12 :309 -317
- Adaramoye OA., Akintayo O., Achem J., Fafunso MA.** Effets de polipidémiants de l'extrait de feuilles de *Vernonia amygdalina* chez des rats nourris avec un régime riche en cholestérol. *Vasc Health Risk Manag*, 2008, 4(1):235-241.doi: [10.2147/vhrm.2008.04.01.235](https://doi.org/10.2147/vhrm.2008.04.01.235)
- Adcock J.** What are antioxidants? And are they truly good for us?. The Conversation. Université Deakin, 2018.P45-47
- Aebi H.** Catalase in vitro. *Methods Enzymol*, 1984, 105:121-126.
- Ahmad A., Ahmad V., Zamzami M A., Chaudhary H., Baothman O A., Hosawi S., et al.** Introduction and classification of natural polyphenols. Edition springer, editor: Shams Tabrez and Mohammad Imran Khan, 2021, P 37.
- Alakbarov FU.** Aromatic herbal baths of the ancients. *Am Botan Council*, 2003, 57:40-49; P 01.
- Almeida Torres RJD., Anjos Ferreira ALD., Luchini A., Almeida Torres RJD.,et al.**The role of non-enzymatic antioxidants on age-related macular degeneration. *Frontiers in Drug, Chem Clinical Res*, 2022, 5:1-19. doi: [10.15761/FDCCR.1000157](https://doi.org/10.15761/FDCCR.1000157)
- El Rabey, H.A., Rezk, S.M., Sakran, M.I. et al.** Green coffee methanolic extract and silymarin protect against CCl4-induced hepatotoxicity in albino male rats. *BMC Complement Med The*. 2021, 21. <https://doi.org/10.1186/s12906-020-03186-x>
- Al-Amoudi WA.** Protective effects of fennel oil extract against sodium valproate-induced hepatorenal damage in albino rats. *Saudi J Biol Scie*, 2017, 24 : 915-924
- Amiot MJ., Landrier J.** Polyphénols et syndrome métabolique. *Médecine des Maladies métaboliques.*, 2009, 3(5):476-482.
- Angone SA., Aworet SR., Mba CM.** Quelques propriétés des huiles essentielles des plantes

médicinales du Gabon. *Phytothérapie*, 2015, 13: 283-287.

**Atanasov AG., Zotchev SB, Dirsch VM.** Natural products in drug discovery. *Nat Rev Drug Discov*, 2021, 20: 200–216. <https://doi.org/10.1038/s41573-020-00114-z>

**Auten RL., Davis JM.** Oxygen Toxicity and reactive oxygen species: The Devil is in the Details. *Pediatric Research*, 2009, 66:121-127.

**Bakchiche B., Habati M., Benmebark A., Gherib A.** Caractéristiques physico-chimiques, concentrations en composés phénoliques et pouvoir antioxydant de quatre variétés de miels locales (Algérie). *Rev.Mar.Sci.Agro.Vét*, 2018, 6(1) :118-123

**Balasaheb Nimse S., Palb D.** Free radicals, natural antioxidants; and their reaction mechanisms. *Chemistry*; 2015, 5: 27986-28006. <https://doi.org/10.1039/C4RA13315C>

**Baliyan S., Mukherjee R., Priyadarshini A., Vibhuti A., Gupta A., Pandey RP., Chang CM.** Determination of antioxidants by DPPH radical scavenging activity and quantitative phytochemical analysis of *Ficus religiosa*. *Molecule*, 2022, 27, 1326: 1-19.

**Barboza GE., Cantero J J., Núñez C., Pacciaroni A., Ariza Espinar L.** A general review and a phytochemical and ethnopharmacological screening of the native Argentine Flora. *Kurtziana*, 2009, 34 (1-2): 262-367.

**Battino M., Greabu M., Calenic B.** Oxidative stress in oral cavity: interplay between reactive oxygen species and antioxidants in health, inflammation, and cancer. First Edition, John Wiley and Sons, Inc, 2016, P 156.

**Belhouala K., Benarba B.** Medicinal Plants Used by traditional healers in Algeria. *Front. Pharmacol*, 2021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.760492>

**Ben Saad H., Kammoun I., Zeghal KM., Ben Amara I., Magnel C., Hakimi A.** Effets de selenium sur le stress oxydant au niveau des reins traités par le Tebuconazole. *J.I.M.* Sfax, 2017, 27:35-42

**Benmeziane F., Cadot Y, Djamai R., Djermoun L.** Determination of major anthocyanin pigments and flavonols in red grape skin of some table grape varieties (*Vitis vinifera sp.*) *Vine And Wine J*, 2016, 50(30). DOI: <https://doi.org/10.20870/oenone.2016.50.3.56>

**Benzie IFF., Strain JJ.** Ferric reducing antioxidant power assay. *Methods Enzymol*, 1999, 299: 15-27

**Bhutani K, Gohil VM.** Natural products drug discovery research in India: status and appraisal. *Indian j Exp Biol*, 2010, 48 (3):199-207.

**Bonnafous C Ph.D** .Traité scientifique Aromathérapie *Aromatologie et Aromachologie*. Édition Dangles, Escalquens, 2013, P 36, 66- 68.

**Bouhaous L., Miara MJ., Bendif H., Souilah N.** Les plantes médicinales utilisées par les malades pour lutter contre le cancer dans le nord-ouest de l'Algérie. *Bulletin du Cancer*, 2022, 109(3): 296-306. <https://doi.org/10.1016/j.bulcan.2021.09.017>

**Braca A., de Tommasi N., Bari L.D., Pizza C., Politi M., Morelli I.** Antioxidant principles from *Bauhinia tarapotensis*. *Journal of Natural Products*, 2001, 64: 892–895.

**Carlin MG., Dean JR., Ames JM.** Opium Alkaloids in harvested and thermally processed poppy seeds. *Front. Chem*, 2020. | <https://doi.org/10.3389/fchem.2020.00737>

**Chabrier JY.** Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Thèse de doctorat d'état de docteur en pharmacie. Univ HERNI POINCARÉ – Nancy 1, 2010, P 26.

**Charis M., Galanak., Silivina R., Drago.** Nutraceutical and functional food components (second edition). Introduction. *Bioactive compound.*, 2021, 76-85.

**Chast F.** Histoire de l'aspirine. *Biologie et histoire Aspirine*, 2017, P 49.

**Chehma A and Djebbar MR.** Les espèces médicinales spontanées du Sahara septentrional algérien: *Revue des Sciences et de la Technologie*, 2008, 17:39-42.

**Chevallier A.** Larousse Encyclopédie des plantes médicinales, pour la présente édition, 2001, P 10.

**Chirna K., Suh JH., Saucier C., Teissèdre PL.** Les polyphénols du raisin. Phytonutrition fondamentale. *Phytothérapie*, 2008, 6: 75–82. DOI 10.1007/s10298-008-0293-3

**Chiva-Blanch G., Badimon L.** Effects of polyphenol Intake on metabolic syndrome. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017, 5812401.

**Ciani F., Tafuri S.** *Uncaria tomentosa*: A promising source of therapeutic agents for prevention and treatment of oxidative stress and cancer. *Radical-chemistry*, 2021 :103-123

**Cillaro E.** Tisane, Tous les bienfaits pour la santé. *Bio à la Une*, 2016,P66

**Cory H., Passarelli S., Szeto, J., Tamez M., Mattei J.** The Role of polyphenols in human health and food systems. *Frontiers in nutrition*, 2018, 5(87).  
<https://doi.org/10.3389/fnut.2018.00087>

**Cox-Georgian D, Ramadoss N, Dona C, Basu C.** Therapeutic and Medicinal Uses of Terpenes. *Medicinal Plants*, 2019: 333-359. doi:10.1007/978-3-030-31269-5

**Dangles O.** Le potentiel antioxydant des aliments . *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 2020, 55 (4): 176-183

**Dio M.** Généralités sur les médicaments. Pharmacien Praticien Hospitalier, CHI Poissy-St-Germain, 2017, P12-18

**Djamiltou ZS., Djibo AK., Sahabi B., Seini SH.** Screening phytochimique, dosage des polyphénols et détermination de l'activité antioxydante de deux plantes anti-hypertensives du Niger. *Natural Life Medical Sciences*, 2021: 336-339.

**Eddaikra A., Eddaikra N.** Endogenous enzymatic antioxidant defense and pathologies. Intechopen, 2020. DOI: 10.57772/intechopen.95504.

**Estathiou T., Nio C.** Analyse des polysaccharide. *Techniques ingénieur*, 2008 :98-110  
<https://doi.org/10.51257/a-v1-p3326>

**Farnsworth NR., Akerele O., Bingel AS., SoejartoD., Guo Z.** Medicinal plants in therapy. *Bull World Health Organ*, 1985, 63(6):965-81.

**Faye L., Champey Y.** Plantes, médicaments et génétique : Quelles applications pour demain. *Med Sci*, Paris, 2008 ,24 : 939–946.

**Fraga-Corral M, Otero P, Cassani L' Javier Echave, PGarcia-Oliveira P, Carpena M.** Traditional Applications of Tannin Rich Extracts Supported by Scientific Data. *Foods* 2021, 10(2), 251. <https://doi.org/10.3390/foods10020251>

**Ghareeb D., Sarhan EME.** Role of oxidative stress in male fertility and idiopathic infertility: causes and treatment. *Sci tech J*, 2014, 5 :23-29

**Giacomini E., Rupiani S., Guidotti L., Recanatini M., Roberti M.** The Use of Stilbene Scaffold in medicinal chemistry and multi- target drug design. *Curr Med Chem*, 2016, 23(23):2439-89.

**Giannenas I., Sidiropoulou E., Bonos E., Christaki E., Florou-Paneri P.** The history of herbs, medicinal and aromatic plants, and their extracts. *Animal Nutrition and Health*, 2020:1-8. DOI:[10.1016/B978-0-12-814700-9.00001-7](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814700-9.00001-7)

**Giovana Batista Â and Maróstica Jr MR.** In chemical changes during processing and storage of foods. generation and alterations of bioactive organosulfur and phenolic compounds. *Bioactive compound*, 202 122-129:

**GodoyIano F., Brino G., Quaggio MS., Cardoso R.** Effects of chronic fluoride intake on the antioxidant systems of the liver and kidney in rats. *Jo Flu Chem*, 2014, 168: 212-217

**Gopenath Ts., Kaginelli SB., Basalingappa KM.** Berberine and its pharmacology potential: a review. *Chin Med*. 2020,15: 7-12.

**Gras A., Garnatje T., Ibáñez N., López-Pujol J., Nualart N., Vallès J.** Medicinal plant uses and names from the herbarium of *francesc bolos* (1773-1844). *J Ethnopharmacol.*, 2017 :213-219

**Grijalva EG., Grijalva PG., Pérez DLA., López NL., López RIC., Heredia JB.** Bioavailability of dietary phenolic compounds. *Revista española*, 2016, 20(2):140-147

**Gulcin İ.** Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch Toxicol*, 2020, 94(3):651-715

**Gullner G., Komives T., Király L., Schröder P.** Glutathione S-transferase enzymes in plant-pathogen interactions. *Front. Plant Sci*, 2018, 9:1836. doi: 10.3389/fpls.2018.01836

**Gupta S., Chaturvedi P.** Enhancing secondary metabolite production in medicinal plants

using endophytic elicitors: A Case Study of *Centella asiatica* (Apiaceae) and Asiaticoside. Cambridge University Press, 2019: 310-327.

**Haleng J., Pincemail J., Defraigne JO., Charlier C., Chapelle JP.** Le stress oxidant. *Rev Med Liege*, 2007, 62 (10): 631-636.

**Harborne, J.B.** Methods in plant biochemistry. In Dey, P.M. and Harborne, J.B., Eds., Plant Phenolics, Academic Press, London, 1989, 283-323

**Hernot F.** L'Argile, Son utilisation à L'officine .Thèse de doctorat. Univ angres, 2016, P 13.

**Hertog M.G.L., Kromhout D., Aravanis C., Blackburn H., Buzina R., Fidanza F., et al.** Flavonoid Intake and Long-term Risk of Coronary Heart Disease and Cancer in the Seven Countries Study. *Arch. Intern. Med*, 1995, 155:381–386.

**Ho TJ., Chen JK., Li TS., Lin JH., Hsu YH., Jia-Ru .**les effets curatifs de la phytothérapie traditionnelle chinoise « pommade Jinchuang» sur les plaies d'excision. *Chin Med*, 2020, 15: 41. doi: [10.1186/s13020-020-00324-y](https://doi.org/10.1186/s13020-020-00324-y)

**Hood., JR .WB., Dans AL., Guyatt GH., Jaeschke R., McMurray JJV.** La digitaline pour le traitement de l'insuffisance cardiaque chez les patients en rythme sinusal. *Revue du Cochrance*, 2014, 112-129.

**Hug F.** Hôpitaux Universitaire Genève : La morphine pour traiter la douleur. *La morphine*, 2018, P 02.

**Hussain G., r Rasul A., Anwar H., Li X.** Role of plant derived alkaloids and their mechanism in neurodegenerative disorders. *Inter J Biol Sci*, 2018, 14(3):341-357.

**Iwu MM.** Ethnobotanical approach to pharmaceutical drug discovery: strengths and limitations. *Adv Phytomede*, 2002, 1: 309-320

**Jiang F.** Cellular and Molecular Mechanisms of Polyphenol-Induced Beneficial Effects on Cardiac Remodeling. Polyphenols. Second edition Eselver, United Kingdom, 2018, P81.

**Jiang N., Doseff AI., Grotewold E.** Flavones: from biosynthesis to health benefits. *palntes*, 2016, 5(2): 27. <https://doi.org/10.3390/plants5020027>

**Joly A.** Intoxication digitalique non médicamenteuse: Un risque non négligeable. Thèse de doctorat en médecine .Univercité Henri Poincaré Nancy, 2010, P 36.

**Kleinschek KS.** Polysaccharides. *J polysacch.* , 2020, 1(1): 3-12

**Kumar A., Pratap R.** The biological potential of flavones. *Phytochem*, 2010:120-127

**Lamblin F., Hano C., Fliniaux O., Mesnard F., Fliniaux MA.Éric Lainé.** Intérêt des lignanes dans la prévention et le traitement de cancers. *Méd Sci. Sci*, 2008, 24(5) :90-96

**Le Marec C.** Histoire de l'opium médicinal: Du pavot aux alcaloïdes de l'opium . *Douleurs et Traitement*, 2004, 5(2) :83-98.

- Lehmann H.** Les plantes médicinales en France, entre pharmacie et herboristerie : aspects historiques et législatifs. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 2015, 56. Doi : 10.1016/j.pharma.2015.02.005
- Leroy P.** Les composants du stress oxydant et les radicaux libres. *Carn.Info*, 2016, 2(2): 218 - 219.
- Lewandowska U., Szewczyk K., Hrabec E., Janecka A., Gorlach S.** Overview of metabolism and bioavailability enhancement of polyphenols. *J Agrl Food Chem*, 2013:112-129.
- Litescu S C., Eremia S., Radu G L.** Bio-Farms for Nutraceuticals. *Food Raw Materials*, 2010, 235- 241
- Lowry OH., Rosenbrough NJ., Farr AL., Randall R.** Protein measurement with folin phenol reagent. *J Biol Chem*, 1951, 193: 265-275.
- Manach C., Scalbert A., Morand C., Rémésy C., Jimenez L.** Polyphénols: sources alimentaires et biodisponibilité. *J Nut, Clin* 2004,79(5).
- Manach C., Scalbert A., Morand C., Rémésy C., Jiménez L.** Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nut*, 2004, 79(5): 727-747.
- Marín L., Miguélez E M., Villar C J., Lombó F.** Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. *BioMed Res Inter*, 2015: 18-28.
- Masyita A, Sari RM, Astuti AD, Yasir B, Rumata NR, Talha Emran B.** Terpenes and terpenoids as main bioactive compounds of essential oils, their roles in human health. *Food Chemistry*, 2022, 30, 100217. doi.org/10.1016/j.fochx.2022.100217
- Mazars G.** Pharmacopées du Proche-Orient Antique. IRD Edition, Paris, 2016, P 55-60..
- Meridja D.** Phytochimie et Potentiel antioxydant de plantes médicinales Algériennes. *Edition Univ Europ*, 2018,P312-315
- Migdal C., Serres M.** Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant. *Médecine Sciences*, 2011, 27(04): 405-412. <https://doi.org/10.1051/medsci/2011274017>.
- Miraldi E., Baini G.** Medicinal plants and health in human history: From empirical use to modern phytotherapy. *J Siena Acad Sci*, 2018, 10 :7-12
- Mominur R., Shabana B., Saidur R., Firoza R.** Natural therapeutics and nutraceuticals for lung diseases. *Biomed .Pharmacother*, 2022, 150: 113041
- Morel JM.** Dans la phyto-Aromathérapie. *Cairn.Info*, 2020 : 124-125.
- Morot-Gaudry JF., Prat R .**Biologie végétale croissance et développement .2<sup>ème</sup> édition, Paris, 2012, P 110.
- Muller U.** The history of aromatherapy – then and now. *Stadler Form*, 2020, 34-39.
- Nadot S., Sauquet H., 2021.** Botanique. (<https://www.universalis.fr/encyclopedie/botanique/> consulté le 12/02/ 2022)

**Niculescu VC., Paun N., Ionete RE.** The Evolution of polyphenols from Grapes to Wines. Intechopen, 2017. DOI: 10.5772/intechopen.72800

**Niedzwiecki A., Roomi M W., Kalinovsky T., Rath, M.** Anticancer efficacy of polyphenols and their combinations. *Nutrients*, 2016, 8(9):552. <https://doi.org/10.3390/nu8090552>

**OMS.** L'OMS crée le Centre mondial de médecine traditionnelle en Inde, 2022.

**Ouedraogo S., Yoda J., Traore TK., Nitiema M., Sombie BC., Diawara HZ., et al.** Production de matières premières et fabrication des médicaments à base de plantes médicinales. *Inter J Bio Chem Sci*, 2021, 15(2): 750-772; P 751, 752.

**Ouerfelli M., Almajano M P., Ben Kaâb L B.** Composés phénoliques et capacité antioxydante des extraits méthanoliques du Tripodion (*Anthyllis tetraphylla* L). *Revue des Régions Arides*, 2017, 3(43) : 593-598.

**Panche A. N., Diwan A. D., Chandra S. R.** Flavonoids: an overview. *J Nut Scie*, 2016: 02-8.

**Papuc C., Goran G V., Predescu C N., Nicorescu V., Stefan G.** Plant polyphenols as antioxidant and antibacterial agents for shelf-life extension of meat and meat products. *Journal du portail scholars*, 2017, 16 (6):1243-1268. DOI: [10.1111/1541-4337.12298](https://doi.org/10.1111/1541-4337.12298)

**Petrovska BB.** Historical review of medicinal plants' usage. *Pharmacogn Rev*, 2012, 6(11):1-5. doi: 10.4103/0973-7847.95849

**Pham-Huy LA., He H., Pham-Huy C.** Free Radicals, antioxidants in disease and health. *journal international des sciences biomédicales. IJBS*, 2008, 4(2): 89-96.

**Pincemail J., Heusele C., Bonté F., Limet R., Defraigne JO.** Stress Oxydant, antioxydants nutritionnels et vieillissement. *Act. Méd. Int. –Métabolismes- Hormones- Nutrition*, 2001, V(4), :159-162

**Pizzi A.** Volarisation industrielle des tanins. *Technique ingénieur*, 2019, 34-37

**Pollastro F., Gaeta S., Emmanuel G., Philipp WS.** Carrots and related *Apiaceae* crops. Roma Edition, 2020: P54-68

**Prashanth L., Kattapagari KK., Chitturi RV., Reddy Baddam VR., Prasad LK.** A review on role of essential trace elements in health and disease. *J Health Scien*, 2015, 4(2): 75-85. DOI: 10.4103/2277-8632.158577

**Prieto P., Pineda M., Aguilar M.** Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex. *Anal. Biochem*, 1999, 269:337-341

**Rahimi-Madiseh M., Lorigoini Z., Zamani-gharaghoshi H., Rafieian-Kopaei M.** *Berberis vulgaris*: specification and traditional uses. *Iranian J Basic Med Scien*, 2017, 569. DOI:[10.22038/IJBMS.2017.8690](https://doi.org/10.22038/IJBMS.2017.8690)

- Riddhi MP., Yogesh TJ.** Antioxidant activity screening of some common indian apiaceae family spice plants. *Antioxidants*, 2015: 76-82
- Rizvi S., Raza ST., Ahmed F., Ahmad A., Abbas S., Mahdi F.** The Role of Vitamin E in human health and some diseases. *Sultan Qaboos Univ Med J*, 2014, 14(2): e157–e165.
- Roy A.** A Review on the Alkaloids an Important Therapeutic Compound from Plants. *Inter J biotech*, 2017,3(2) :1-9.
- Ru QM., Wang LJ., Li WM., Wang JL., Ding YT.** In vitro antioxidant properties of flavonoids and polysaccharides extract from tobacco leaves. *Molecules*, 2012, (9):11281-91.
- Rutley N., Miller G., WangF., Harper JF,Miller G., Lieberman-Lawarovich M.** Enhanced reproductive thermotolerance of the Tomato. *Frontiers plant abiotic stress*, 2021. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.672368>
- Saltveit ME.** Fruit and vegetable phytochemicals chemistry, nutritional value, and stability. Edition Blackwell Publishing. Editor: Laura A. de la Rosa, Emilio Alvarez-Parrilla, Gustavo A. Gonzalez-Aguilar; 2010, P 90.
- Šantić Ž., Pravdić N., Bevanda M., Galić K.** the historical use of medicinal plants in traditional and scientific medicine. *Psychiatre Danub* . 2017, 29 (4): 787-792.
- Santos-Buelga C.** Polyphenols and Human Beings: from epidemiology to molecular targets. *Molecules*, 2021, 26(14) : 4218. <https://doi.org/10.3390/molecules26144218>
- Sasikumar JM., Erba O., Egigu MC.** In vitro antioxidant activity and polyphenolic content of commonly used spices from Ethiopia. *Heliyon*, 2020, 6(9):e05027.
- Sasikumar JM., Erba O., Egigu MC.** In vitro antioxidant activity and polyphenolic content of commonly used spices from Ethiopia. *Heliyon*, 2020, 6(9):e05027. doi: 10.1016/j.
- Selma MV., Espin JC., Tomas-Barberan FA.** Interaction between phenolics and gut microbiota: Role in human health. *J Agrl Food Chem*, 2009, 57(15):6485-650.
- Shields HJ., Traa A., Van Raamsdonk JM.** Beneficial and detrimental effects of reactive oxygen species on lifespan. *Cellule Dév. Biol*, 2021. <https://doi.org/10.3389/fcell.2021.628157>
- Sillaro E.** Tisane, Tous les bienfaits pour la santé. Bio à la Une, 2016.
- Silva LR., Vinholes J., Silva .** Grapes polyphenolic composition, antioxidant characteristics and health benefits. *Nutrition and Diet Research Progress*. Edition Nova Science Publishers, New York, Editor: Sandra Thomas, 2017, P 81.
- Singla RK., Dubey AK., Garg A., Sharma RK., Fiorino M., Ameen SM., Haddad MA., Al-Hiary M.** Natural Polyphenols: chemical classification, definition of classes, subcategories, and structures. *J AOAC Int*, 2019, 1; 102(5):1397-1400.

**Singleton VL., Rossi JR.** Colorimetry of total phenolics with phosphomolybdic-phosphothungstic acid. *Am. J. Enol. Vitic*, 1965, 16: 144.

**Soleymani S., Naghizadeh A., Karimi M., Zarei A., Mardi R., et al.** COVID-19 : Stratégies générales pour les phytothérapies. Sage Journals, 2022.  
<https://doi.org/10.1177/2515690X211053641>

**Sousa RM., Cunha AC., Ferreira MF.** The potential of *Apiaceae* species as sources of singular phytochemicals and plant-based pesticides. *Phytochemistry*, 2021, 187, 112714

**Suthar S., Kota S., Kanneboyena O., Zahoor Gul M., Abbaga S.** A Treasure of pharmacologically active products from plants. *Phytomedicine*, 2021 : 251-289.

**Thomford NE., Senthebane DA., Rowe A., Munro D., Seele P., Maroyi A., Dzobo K.** Natural products for drug discovery in the 21st century: innovations for novel drug discovery. *Int. J. Mol. Sci*, 2018, 19(6): 1578; <https://doi.org/10.3390/ijms19061578>

**Tijjani, H., Zangoma, M.H., Mohammed, Z.S., Obidola, S.M., Egbuna, C., Abdulai, S.I.** Polyphenols: classifications, biosynthesis and bioactivities. In: Egbuna, C., Dable Tupas, G. (eds) *Functional Foods and Nutraceuticals*. Springer, Cham, 2020, P154

**Togola I., Konaré MA., Diakitè M., Diarra N., Tounkara F., Sanogo R., Dembélé D.** Evaluation de la teneur en alcaloïdes totaux à différents stades de développement de *datura innoxia* Mill., Une plante utilisée dans la médecine traditionnelle au Mali. *Amm j Res Applied Sci*, 2019: 201-215.

**Truzzi F., Tibaldi C., Zhang Y., Dinelli G., D'Amen E.** An overview on dietary polyphenols and their biopharmaceutical classification system (BCS). *Int J Mol Sci*, 2021, 22(11): 5514. <https://doi.org/10.3390/ijms22115514>

**Tsao R.** Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*, , 2010, 2(12): 1231-1246. DOI: 10.3390/nu2121231.

**Tugume, P., Nyakoojo, C.** Ethno-pharmacological survey of herbal remedies used in the treatment of paediatric diseases in Buhunga parish. *Complement Altern Med*, 2019, 19(353). <https://doi.org/10.1186/s12906-019-2763->

**Tuner NJ.** Médecine traditionnelle des Premières Nations au Canada. Encyclopédie Canadienne, 2020,P94

**WHO.** WHO Traditional Medicine Strategy 2002-2005. Geneva, 2005,P225

**Yildirim, S.** Effect of chronic exposure to sodium fluoride and 7,12-dimethylbenz[a]anthracene on some blood parameters and hepatic, renal, and cardiac histopathology in rats. *Fluorid*, 2018, 51(3), 278–290

**Yu J., Bi X., Yu B., Chen D.** Isoflavones: Anti-inflammatory benefit and possible caveats. *Nutrients*., 2016,12. DOI: [10.3390/nu8060361](https://doi.org/10.3390/nu8060361)

**Zhang, H., Tsao R.** Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects, *COFS*, 2016, 15, <http://dx.doi.org/10.1016/j.cofs.2016.02.002> .

**Ziaullah., Vasantha Rupasinghe HP.** Application de la spectroscopie RMN aux polyphenols végétaux associés à la santé humaine. *Science direct*, 2015 :76-82

**Żukowsk P., Maciejczyk M.** Sources de radicaux libres et de stress oxydatif dans la cavité buccale. *Arch Biol*, 2018, 92:8-17.

<https://doi.org/10.1016/j.archoralbio.2018.04.018>.

**Zulaikhah ST.** The Role of antioxidant to prevent free radicals in the body. *Sains Medika J*, 2017, 8 (1):39-45.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : **Nour elhouda Cherit**  
**Rima Oualdou**

*Etude de l'activité anti-oxydante d'une plante de  
la famille des Apiacées*

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie**

**Résumé:**

Diverses plantes dans la nature contiennent des substances vitales qui sont utilisées dans diverses industries telles que les produits pharmaceutiques, les cosmétiques et autres. La recherche des molécules provenant de plantes, dont les propriétés nutraceutiques et pharmaceutiques, était au centre de nombreuses études récentes. Dans ce contexte, notre travail est basé sur l'étude de l'activité anti-oxydante d'une plante de la famille d'Apiacée. Pour cela, la quantification des polyphénols totaux, l'évaluation de l'activité antioxydante par le radical DPPH° et la capacité anti-oxydante (TAC) par la méthode de molybdate ont été réalisés. L'étude de l'effet préventif de l'extrait (400mg/kg) contre la toxicité de l'Af chez le rat a été effectuée. Les résultats issus des deux modelés réalisés *in vitro* (DPPH° et TAC) montrent que l'extrait a une activité anti-oxydante dose dépendante. Une teneur considérable en polyphénols totaux a été enregistré. En plus, l'étude de l'effet préventif chez les rats montre une restauration de taux de cholestérolémie et de protéinémie par rapport aux rats intoxiqués. L'amélioration des paramètres biochimiques sus-cités est associée avec une activation de l'activité de la catalase hépatique. Nos résultats préliminaires suggèrent le rôle anti-oxydant et préventif des polyphénols totaux contenus dans l'extrait de cette famille botanique.

**Mots-clefs :** *polyphenols, anti-oxidants, phytothérapie,*

**Laboratoires de recherche :**

Laboratoire de Biochimie (Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Encadreur :** **Dr. Nacera BAALI** (MCA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 1 :** **Dr. Leila BENNAMOUN** (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur 2 :** **Zahia BELLOUM** (MAA - Université Frères Mentouri, Constantine 1).