



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي  
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



Université des Frères Mentouri Constantine  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم : بيولوجيا الحيوان ..... Département : De Biologie Animale

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Toxicologie et Santé

Intitulé :

# Les effets Protecteurs des Plantes Médicinales contre le Stress Oxydant

Présenté et soutenu par :

Le : 15 /06/2015

✚ BOUGHELLOUT MANEL

✚ AMARA TAKOUA

Jury d'évaluation :

Président du jury : Mr. Lalaoui Korrichi (Prof- UFM Constantine).

Rapporteur : Mr. Boulkendoul Ramzi (M.A.A- UFM Constantine).

Examineurs : M<sup>me</sup>. Boubakri Nassima (M.A.C- UFM Constantine).

M<sup>elle</sup>. Ihoual Safia (M.A.A - UFM Constantine).

Année universitaire  
2014 - 2015

# ***Remerciements***

*A dieu le tout puissant qui nous a éclairé le bon chemin.*

*Nous devons exprimer notre gratitude et reconnaissance tout d'abord à notre tuteur  
Monsieur Boulkendoul Ramzi qui par son intérêt et ses précieux conseils a su instiller les impulsions  
nécessaires à l'accomplissement de ce travail de recherche.*

*Ses enseignements intellectuellement féconds et ses qualités profondément humaines  
ont été remarquables.*

*Pour tous membres de jury à commencer par Mr Laaloui.K qui nous a fait l'honneur  
de présider notre jury.*

*A M<sup>me</sup>. Boubakri Nassima d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*A M<sup>elle</sup>. Ihoual Safia d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Enfin nous exprimons toute notre gratitude à toutes les personnes que nous n'avons pas citées ici et  
qui ont permis que ce travail se réalise.*

## ***DEDICACES***

Je dédie ce modeste travail à :

Ma mère "***Fahima***" et mon père "***Abd El Karim***"

A ceux qui m'ont toujours encouragé pour que je réussisse dans mes études  
Pour leurs sacrifices et leur soutien tout au long de mes études.

Ainsi qu'à mes chères soeurs : ***Nadia, Khaoula, Rania***  
A mes chers frères : ***Mohammed, Oussama, Houcin, Rami***

Au mari de ma sœur Nadia et ses petits enfants : ***Ibtihal et Nazim***

Ma grand mère et grand père et tous mes oncles et tantes "***Fadila et chafia***" et à toute la famille :

« ***BOUGHELLOUT et BOUMEZBAR*** »

Tout mes Proches

A Mes amies : sara, Ines, takoua, Imen, Amira , Siham .....

Mes camarades de promotion

***‘ Manel ‘***

## ***DEDICACES***

Je dédie ce mémoire à :

Ma très chère mère qui m'a toujours apporté son amour et son affection.

A mon très cher père.

Mes sincères remerciements à la lumière de mes yeux et mon cœur mes grand-mères et  
grand-père

Mes deux frères omar et taha et ma sœur safia

Je remercie également mon partenaire Manel pour sa patience

Toute l'appréciation et le respect pour mes tantes et oncles et leurs enfants  
à mes amies auxquelles je considère comme mes sœurs: amina - meriem - anfel  
et à Mes collègues de promotion.

Takoua

## **ABREVIATION :**

**% :** Pourcentage

**ADN :** Acide désoxyribonucléique.

**AGPI :** Acides gras polyinsaturés

**CAT :** Catalase

**Cl<sup>-</sup> :** anion chlorure

**CO Q10 :** L'ubiquinone.

**DPPH :** 2,2'-diphényl - 1-picrylhydrazole

**ERA :** Espèces réactives de l'azote

**GPx :** Glutathion peroxydase.

**GR :** Glutathion réductase

**GSH :** Glutathion.

**GSSG :** Glutathion oxydé

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> :** Peroxyde d'hydrogène. ou l'eau oxygène

**HO :** Hème oxygénase.

**HPLC :** chromatographie à haute performance (High performance liquide chromatography)

**HSP :** protéines de choc thermique (Heat shock protein)

**INOS :** oxyde nitrique synthase induite.

**LDL :** Lipoprotéine de faible densité

**MDA :** Malondialdéhyde.

**Mn :** Manganèse

**MPO :** myéloperoxydase

**NADPH :** Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate.

**NO :** Monoxyde d'azote (Nitric oxide)

**NOS :** oxyde nitrique synthase

**NOX :** NADPH oxydase

**O<sub>2</sub>'**: Anion superoxyde.

**OH'**: Radical hydroxyl.

**OMS** : Organisation mondiale de la santé

**ONOO.** : Peroxynitrite.

**ROS**: dérivés réactifs de l'oxygène ( Reactive oxygen species )

**RSA** : Relation Structure – activité

**Se** : Sélénium

**Se-GPx**: glutathion peroxydase séléno-dépendante

**SOD**: Superoxyde dismutase.

**TBARS** : Thiobarbituric acide- réactive substance .

**TRX** : Thiorédoxines.

**TRXR** :Thiorédoxine réductase.

**UV** : Ultra – Violet

**VIH** :virus de l'immuno déficience

**XO** :xanthine oxydase

**Zn** :Zinc



# SOMMAIRE

**Introduction générale .....01**

## **Chapitre I : stress oxydatif et système de défense Antioxydant**

### **I-Stress oxydatif :**

1 -Définition du stress oxydatif .....03

#### 2- Les radicaux libres :

2-1- Définition de Radicaux libres .....04

2-2- Rôle de Radicaux libres ..... 04

2-3- Principales sources de ROS : .....05

2-3-1- Les production endogène .....05

2-3-1- Les production exogène .....05

#### 2-4- Les Principaux mode de production des ROS :

2-4-1- La Chaîne respiratoire mitochondriale .....06

2-4-2- Les NDPH Oxydase .....07

2-4-3- La NADPH cytochromeP450 réductase "Réticulum Endoplasmique' .....08

2-5- Autres Sources de ROS.....08

2-6- Les principaux espèces réactives des l'oxygène .....09

2-6-1- Les Espèces Radicalaires .....10

A - Anion Superoxide ( $O_2^-$ ).....10

B - Radical hydroxyle ( $OH^\bullet$ ) .....11

C - Radical monoxyde d'azote ( $NO^\bullet$ ).....12

2-6-2- Les Espèces Non Radicalaire .....12

A -Oxygène Singlet ( $^1O_2$ ) .....12

B -Peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) .....12

C -Peroxynitrit ( $ONO_2^-$ ) .....13

3 - conséquences du Stress Oxydatif : .....	13
3-1- Les dommages oxydatif à l'ADN.....	14
3 -2- Les dommages oxydatif aux Lipides .....	15
3- 3- Les dommages oxydatif aux Protéines.....	16
3 -4- Les dommages oxydatif aux Sucres.....	17
4- Les maladies liées au stress oxydatif .....	17
<b>II - Système de défense antioxydant : .....</b>	<b>18</b>
1-Définition d'antioxydants.....	18
2-Rôle Protecteur d'antioxydants.....	18
3 Les différents types des antioxydants : .....	19
3-1- Système antioxydant enzymatique :	
3-1-1- Super oxyde dismutase (SOD).....	19
3-1-2- Catalase (CAT).....	20
3-1-3- Les glutathion -peroxydase (GPX) et réductase (GR).....	21
3-1-4- Le glutathion S- transférase ( GST) .....	21
3-1-5-Les thioredoxines (TRX) et la thioredoxines réductase (TRX.....	21
3-1-6- Hème oxygénase .....	21
3-2- Système antioxydant non enzymatique : .....	22
3-2-1- Les glutathion .....	22
3-2-2- cytochrome C.....	22
3-2-3- Les Protéines de stress thermique.....	22
3-2-4- Les Protéines thiols .....	23
3-2-5- L'acide Urique.....	23
3-2-6- Le coenzyme Q10 .....	23



3-2-7- Les caroténoïdes.....	23
4 - Les vitamines : .....	24
4-1-La vitamineC.....	24
4-2-La vitamine E.....	24
4-3-La vitamine A.....	25
5-Les oligoéléments : .....	25
5- 1-Le cuivre.....	25
5- 2-Le sélénium .....	25
5- 3- Le zinc.....	26
5-4- Manganès.....	26
6 - Le polyhénols.....	26

## **Chapitre II : Les Plants Médicinales et Composée phénoliques**

1- Les plants médicinaux et phytothérapie : .....	27
1-1-Définition de plante médicinale .....	27
1-2- Définition de phytothérapie.....	27
2-Les polyhénols .....	27
2-1 –présentation des polyhénols.....	27
2-2- classification des polyhénols .....	28
2-2-1- Les non flavonoïdes .....	29
2-2-1-1- Acide phénoliques ( C6-C1 ou C6-C3).....	29
A - Acide hydroscybenzoïques (C6-C1) .....	29
B - Acide hydroscycinnamiques (C6-C3).....	30
2-2-1-2- Stilbènes (C6-C2-C6).....	31
2-2-1-3- Les lignanes et les lignines .....	31

A- Les lignines (C6-C3) n.....	32
B- Les lignanes ( C6-C3 )2 .....	32
2-2-1-4- Les coumarines ( C6- c3).....	32
2- 2-2- Les flavonoïdes ( C6-C3 –C6) .....	32
2-2- 3- Les Tanins .....	33
2-2-3-1- Les Tanins condensés .....	33
2-2-3-2- Les Tanins hydrolysables.....	33
2-3- Biosynthèse de polyphénols.....	33
2-3-1- La voie de l'acide shikmique .....	33
2-3-2- La voie de l'acide malonique / l'acétate .....	34
2-4- Effets biologiques des polyphénols.....	35
2-5- Flavonoïdes .....	35
2-5-1- Définition de flavonoïde.....	35
2-5-2- Distribution et localisation des flavonoïdes dans les plantes .....	36
2-5-3- structure chimique et classification des flavonoïdes.....	36
2-5-3-1- Les 4 oxo –flavonoïdes .....	38
A - Les flavones.....	38
B- Les flavonols.....	39
C- Les flavanones.....	39
D- Les isoflavones.....	39
2-5-3-2- Les chalcones et aurones .....	39
2-5-3-3- Les flavanols et proanthocyanidines .....	40
A- Les flavanols (flavan- 3-ols) .....	40

B- Le pro anthocyanidines.....	40
2-5-3-4- Les anthocyanes.....	40
2-6- Biosynthèse de flavonoïde.....	41
2-7- Pharmacocinétiques des flavonoïdes .....	42
2-7-1- Biodisponibilités.....	42
2-7-2- Absorption intestinal.....	43
2-7-3- Métabolisme.....	43
2-8- propriétés physico –Chimiques des flavonoïdes .....	44
2-8-1- Solubilité.....	44
2-8-2- Absorption des rayonnements UV.....	45
2-8-3- Stabilité .....	45
2-8-4- La dosage .....	45
2-9- Les techniques d'extraction de flavonoïde .....	45

### **Chapitre III: Les effets protecteurs des plantes médicinales**

1 -Les propriétés pharmacologiques des flavonoïdes .....	47
1-1- Activité antioxydant et anti radicalaire .....	47
1-1-1- piégeage direct de radicaux libre.....	47
1-1-2- chélation des ions métalliques.....	48
1-1-3- Inhibition enzymatiques .....	49
1-2- Relation Structure –activité antioxydante des flavonoïdes .....	49
1-2-1- La présence d'une fonction catéchol sur le cycle B.....	50
1-2-2- La présence d'un groupement hydroxyle en position 3.....	50
1-2-3- La présence d'une motif énone au niveau du cycle C.....	51
1-3- Tests d'évaluation de l'activité antioxydant.....	52

1-4- L'effet biologique de flavonoïde .....	53
1-4- 1-propriété antiallergiques.....	53
1-4-2- propriété anti inflammatoire .....	53
1-4-3- propriété anti hépatotoxiques.....	53
1-4-4-propriété anti ulcérogène .....	54
1-4-5-propriété anti cancéreux.....	54
1-4-6- Effets cardiovasculaires .....	54
1-4-7- propriété antivirale.....	55
1-4-8-propriété antibactérienne .....	55
Conclusion générale.....	56
Résumé .....	57
Les références bibliographiques.....	60

Liste des figures :

<i>N° de figure</i>	<i>Titre</i>	<i>N° de page</i>
01	<i>Balance radicaux libres /antioxydants</i>	03
02	<i>Chaine respiratoire mitochondrial</i>	07
03	<i>réaction d'oxydation du NADPH par le dioxygène O<sub>2</sub></i>	08
04	<i>Schéma de différentes formes d'ERO</i>	11
05	<i>Les différents types des radicaux</i>	13
06	<i>Les conséquences du stress oxidant</i>	14
07	<i>Les types des lésions del'ADN</i>	15
08	<i>La peroxydation Lipidique</i>	16
09	<i>La Nature de quelques modifications des chaines latérales d'acides amines des protéines après attaque radicalaire</i>	17
10	<i>Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène par les systèmes de défense antioxydant</i>	18
11	<i>Lors de l'interaction des radicaux lipidiques avec la vitamine E</i>	24
12	<i>Classifications de polyphénoles</i>	28
13	<i>Représentation des voies de biosynthèse des polyhénol</i>	34
14	<i>Effet biologique des polyhénols</i>	35
15	<i>Structure général des flavonoïdes</i>	36
16	<i>Différent types structuraux flavonoïdes</i>	38
17	<i>Voie de biosynthèse des flavonides</i>	42
18	<i>Shéma général de biodisponibilité de polyhénols</i>	44
19	<i>Protocol d'extraction de flavonoïde</i>	46
20	<i>Piégeage des ROS (R<sup>•</sup>) par les flavonoïdes</i>	48
21	<i>Flavonoïdes et leurs sites proposés pour la chélation des ions métalliques</i>	49
22	<i>Elements essentiels pour l'activité antioxydant des flavonoides</i>	50

## Liste des tableaux :

<i>N° de tableau</i>	<i>Titre</i>	<i>N° de page</i>
<i>01</i>	Les Principales sources des ROS (endogènes et exogènes)	<i>05</i>
<i>02</i>	Les principales espèces réactives	<i>10</i>
<i>03</i>	Principaux acides hydroxybenzoïque	<i>30</i>
<i>04</i>	Principaux acide hydroxycinnamiques	<i>31</i>
<i>05</i>	Tests d'évaluation de l'activité antioxydante	<i>52</i>



# **Introduction générale**

## **Introduction générale :**

L'oxygène est nécessaire pour produire de l'énergie sous forme d'adénosine tri-phosphate (ATP) par l'intermédiaire des chaînes mitochondriales de transport d'électrons. Ce gain d'électrons aboutit à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), appelées également formes réactives de l'oxygène par certains auteurs, au potentiel oxydant très élevé dont font partie les radicaux libres (Magali ; 2013). Dans certaines situations, cette production augmente fortement, entraînant un stress oxydatif que l'on définit comme un déséquilibre entre la production et la destruction de ces molécules. En raison de leur capacité à endommager presque tous les types de molécules dans l'organisme (protéines, lipides, sucres, et ADN) (GUTTERIDGE ; 1993). Cette agression de nos cellules est une des causes initiales de plusieurs maladies : cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse respiratoire aiguë, œdème pulmonaire, vieillissement accéléré (Faiver ; 2003) ils seraient dûs à l'accumulation des dommages cellulaires et moléculaires causés par les radicaux libres dus à l'oxygène. Ces RL, utiles à l'organisme à faibles doses, sont produits par divers mécanismes physiologiques. Lorsque la production devient excessive, les différents systèmes antioxydants se divisent en ceux qui tendent à empêcher la formation des dérivés réactifs de l'oxygène (Magali ; 2013). Les systèmes antioxydants se divisent en deux grands types :

**enzymatique** tel que les (catalase-super oxyde dismutase – glutathion peroxydase. réductase et s-transférase – les thioredoxine - les thioredoxine réductase – hème oxygénase) .

**non enzymatique** tel que les (glutathion – cytochrome C – la protéine de stress thermique – protéine thiol – acide urique – le coenzyme Q10 – les caroténoïdes – les vitamines "A.E.C " – oligo élément " Zn-Mn-Cu " et le polyphénole "comme le flavonoïde" ) Parmi les antioxydants on trouve que les polyphénols constituent l'une des principales classes de métabolites secondaires qui se localisent généralement au niveau des différentes parties de la plante ; ils sont communément subdivisés Tanins , lignines , flavonoïdes et anthocyanes qui dérivent tous de l'assemblage d'unités phénoliques ( Li-weber ; 2009) Comme il est bien connu Aujourd'hui il a été estimé que les principes actifs provenant des végétaux représentent 25% des médicaments prescrits soit un total de 120 composés d'origine naturelle provenant de 90 plantes différentes (Potterat et Hostettmann ; 1995). L'utilisation des plantes médicinales en phytothérapie est très connue actuellement une région d'intérêt auprès du public, selon OMS (2003), environ 65-80% de la population mondiale à recours à la médecine traditionnelle pour satisfaire ses besoins en soins de santé primaire (Lhuillier ; 2007).



et utilise aussi comme matières premières pour la synthèse de médicaments ou comme modèles pour les composés pharmacologiquement actifs (AMEENAH ;2006).

Les flavonoïdes constituent un groupe de produits naturels appartenant à la famille des polyphénols, largement représentés dans la quasi-totalité des plantes, faisant partie intégrante de notre nourriture quotidienne. Ils possèdent potentiellement des activités biologiques, antiinflammatoires, anti-cancérogènes, antimicrobiennes et anti-oxydantes., (Marfak ; 2003).

Dans cette étude on identifie les mécanismes des effets protecteurs des composantes implicites dans les plantes médicinales contre le stress oxydatif.

# Chapitre : I

**Stress Oxydant et Système de  
défense Antioxydant**

## I-Stress oxydant :

La notion de stress oxydant dans les systèmes biologiques remonte aux années **1970** suite aux recherches sur l'activation de l'oxygène moléculaire et sur sa potentielle toxicité dans les organes des mammifères. Le concept de stress oxydant fut développé par Sies et ses collaborateurs, avec des termes synonymes tels que « stress pro-oxydant » ou « stress réducteur » (Sies H et al ; 1985) .

### 1-Définition :

on appelle stress oxydatif, par augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène et/ou par carence en micronutriments antioxydants ou cofacteurs des systèmes enzymatiques antioxydants ( Jean-Marie Reimund ; 2002) C'est un déséquilibre de la balance Pro-oxydant\_ Antioxydant en faveur des premiers (GROUSSARD ; 2006 ) qui entraîne des lésions biochimiques au niveau des cellules de l'organisme du fait de leurs conséquences sur le plan moléculaire, telles que les altérations au niveau des protéines, l'apparition de cassures au niveau de l'ADN, ou des atteintes de l'intégrité de la membrane cellulaire par l'induction de la peroxydation lipidique (Papa Madièye GUEYE ; 2007) .

Tout déséquilibre entraîne un état de " **Stress Oxydatif** "



**Fig 1 :** Balance radicaux libres /antioxydants (Shimizu ; 2004).

## **2 - Radicaux libres :**

**2-1- Définition :** Dérives instable et toxique de l'oxygène qui réagissent et dégradent l'ADN, les lipides, les protéines. Augmentés par situation : Stress, tabac, alcoolisme, surpoids, exercices physique mal géré .....etc. (BECKMANKB, AMESBN ; 1998).

L'essentiel des RL provient de l'activité mitochondrial mais également d'autres origines cellulaires telles que les peroxysomes, les lipo-oxygénases, la NADH oxygénase, le cytochrome P450.

Un radical libre est défini comme un seul électron (électron célibataire) sur orbital externe (couche de valence) . Cet électron célibataire offre une très grande réactivité chimique au " radical libre". (JACQUES R. POORTAMANS ; 2009) .

La présence d'un électron célibataire confère aux radicaux libres une grande réactivité (demi-vie courte) et ils peuvent être aussi bien des espèces oxydantes que réductrices. Cette instabilité rend difficile leur mise en évidence au niveau des différents milieux biologiques ; leurs constantes de vitesse réactionnelles variables selon leurs natures, sont très élevées et peuvent aller de  $10^5$  à  $10^{10}$  mol<sup>-1</sup>.L.s<sup>-1</sup> (Bonnefont-Rousselot et al ; 2003).

Donc un RL est une espèce chimique, atome ou molécule, contenant un électron célibataire ou non apparié (Anglos et al ; 2005 , Wolin et al ; 2005 , Wassmann et al ; 2004) .

### **2-2-Rôle Biologique de ROS :**

Le paradoxe des radicaux libres en biologie est qu'ils constituent des espèces extrêmement dangereuses, susceptibles d'engendrer un nombre considérable de maladies, tout en étant des espèces indispensables à la vie. Ils remplissent en effet de très nombreuses fonctions utiles qui à part la phagocytose, ont été découvertes récemment.

Les radicaux libres participent au fonctionnement de certaines enzymes, à la transduction de signaux cellulaires, à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, à la destruction par apoptose des cellules tumorales, à la régulation de la dilatation capillaire, au fonctionnement de certains neurones et notamment ceux de la mémoire, à la fécondation de l'ovule, à la régulation des gènes (Favier ; 2003) , à la production énergétique, au règlement de la croissance des cellules (Touafek, 2010 ; Marfak, 2011).

Plusieurs études (Cadet et al ;2002 ,Favier ; 2003 , Halliwelle et Gutteridge ;2007) ont bien montré le rôle des radicaux libres et des espèces oxygénées réactives dans la genèse de nombreuses maladies. En effet, La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (Favier ; 2003) .

### 2- 3 - Principale source de ROS :

La production de ces espèces oxydantes est une conséquence inévitable du métabolisme aérobie. En effet, l'organisme a besoin d'O<sub>2</sub> pour produire de l'énergie au cours des réactions dites de respirations oxydatives. Cependant, une faible partie de l'oxygène échappe à sa réduction en eau, au niveau de la mitochondrie. Elle peut alors être à l'origine de la production de radicaux libres oxygénés. Les autres sources de production de radicaux libres sont représentées dans le tableau1. Elles sont classées en deux catégories :

**2-3-1- Les production endogène** : les RL sont des produits des réactions de l'organisme .

#### 2-3-2- Les production exogène :

les êtres vivants sont exposés quotidiennement à des polluants (fumée de cigarette, rayons ultraviolets, radiations...) susceptibles d'être à l'origine de la production de radicaux libres .(Justine et al ; 2005)

**Tableau 01 : principales sources des ROS** (Durackova Z etal ; 2008) .

Source endogens	Source exogène
NADPH Oxydases	Tabagisme
Chaine respiratoire mitochondrial	Cytokine pro- inflammatoire
Xanthine Oxydase	Chimiothérapie
Atherogénèse	Radiation ionisantes
Lipo-Oxygénase	Radiation UV
Phagocytes	Toxique enviromementaux
Inflammation	Champs électriques
Etat d'ishémie –reperfusion	Xénobiotique pro –oxydant

## **2-4- Les Principaux mode de production des ROS :**

Les ROS sont constamment générés à l'intérieur des cellules suite à l'exposition aux xénobiotiques dans notre environnement ambiant et /ou à un certain nombre de métabolismes endogènes, impliquant des enzymes de redox et de la chaîne respiratoire lors de transfert d'électron (Borg, J et al ; 2008) .

D'autres activités enzymatique fournissent aussi des ROS, notamment les : NADPH Oxydases au cours de l'inflammation et les cytochromes P450 au cours de la détoxification des xénobiotiques ainsi, la mitochondrie, la membrane plasmique et le réticulum endoplasmique sont les sièges principaux de libération des ROS ( Barouki R , Morel Y ; 2001) .

### **2-4-1-La chaîne respiratoire mitochondriale :**

Les transporteurs d'électrons sont ordonnés par ordre croissant de potentiel redox ils sont regroupés dans 4 complexes de haut poids moléculaire (complexes 1.2.3.4) – 2 éléments mobiles ( CoQ et cytochrome c ) relient les complexes fixes .

**Complexe 1** :NADH déshydrogénase/NADH-CoQ réductase par l'intermédiaire de ce complexe , les e- apportés par le NADH sont transférés au CoQ .

**Complexe :2** luccinate déshydrogénase fait partie du complexe 2 . les e- sont transférés du FADH2 au CoQ. l'oxydation du FADH2 couplée à la réduction du CoQ .

La CoQ est laissée sous forme réduite à l'issue des transferts d'électrons à partir du NADH et du FADH2. C'est un élément mobile qui transfère les électrons au complexe 3. (M-C-BOURIN ; 2011) .

**Complexe 3** : permet redox la de le CoQ avec réduction du cytochrome C par transfert d'e- ; des protons sont expulsés dans l'espace inter membranaire. le cytochrome C localisé à la face externe de la membrane interne. ( P. Kamoun et al ; 2003)

**Complexe 4** : ou (cytochrome-C oxydase) ce complexe transfère les e- depuis le cytochrome C à l'O<sub>2</sub> par intermédiaire des cytochromes  $\alpha$  et  $\alpha_3$ . ce complexe est inhibé par le cyanure, l'azide ou encore le monoxyde de carbone (Françoise et al ; 2011) . Le fonctionnement de la chaîne respiratoire est non seulement associé à la synthèse d'ATP mais aussi à la production de radicaux libres oxygénés (Bernard Sablonnière ; 2010) .

La mitochondrie produit de façon normale de très faible quantité de ces radicaux tout dysfonctionnement de la chaîne respiratoire entraîne l'accumulation de ces radicaux au niveau des complexes. La mitochondrie représente le site majeur de production cellulaire de ROS : dans la cellule non phagocytaires 80% de proviennent du fonctionnement de la chaîne respiratoire (Carrière et al ; 2006) Ces radicaux sont issus de la fixation sur l'O<sub>2</sub> d'électron s'échappant des complexes de la chaîne respiratoire. Le produit de cette réaction est l'anion super oxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>), toxique pour les constituants de la mitochondrie. Un système de tonification de ces radicaux est d'ailleurs localisé dans la mitochondrie (super oxyde dismutase mitochondriale). (Bernard sablonnière et al, 2010).

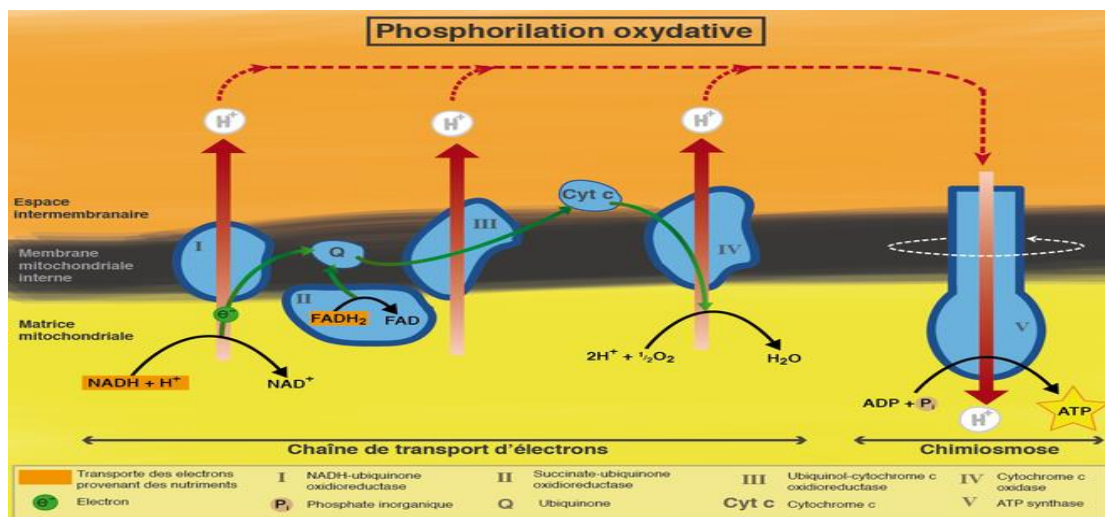


Fig 02 : La chaîne respiratoire mitochondriale (Bernard sablonnière et al , 2010 )

## 2-4-2- Les NADPH OXYDASE :

La NOX est une enzyme cellulaire initialement complexe enzymatique membranaire appartenant à la classe des oxydo-réductases (enzymes de classe I). Cette enzyme catalyse la réaction d'oxydation du NADPH par le dioxygène (O<sub>2</sub>) (Tsarasoia .M ;2014), et connue dans les cellules phagocytaires, à l'origine de la production extracellulaire d'anions super oxydes nécessaire à la destruction d'éléments étrangers qui seront finalement phagocytés. C'est en 1989 que la NOX a été mise en évidence dans les cellules endothéliales vasculaires puis dans les cellules musculaires et dans les fibroblastes de l'adventice de très nombreuses publications internationales ont abondamment décrit la structure, les fonctions physiologiques et les implications pathologiques de cette enzyme essentielle pour l'homéostasie redox cellulaire. Il est maintenant reconnu que la NOX joue un rôle prépondérant dans la production d'O<sub>2</sub><sup>•-</sup> par les cellules vasculaires, et que son activation anormale est associée à un dysfonctionnement endothélial, à une hypertrophie vasculaire et à un risque élevé d'athérosclérose Contrairement à l'enzyme présente au niveau des cellules phagocytaires à laquelle elle ressemble beaucoup sur un plan structural, la NOX vasculaire est constitutivement active et produit l'anion super oxyde de façon permanente.

Autre différence importante, l'anion super oxyde Formé par le leucocyte est libéré dans le compartiment extracellulaire, alors qu'il l'est en grande partie au niveau intracellulaire pour les autres types cellulaires, dont les cellules vasculaires. (J-I boudeux ; 2006) .

### NOX

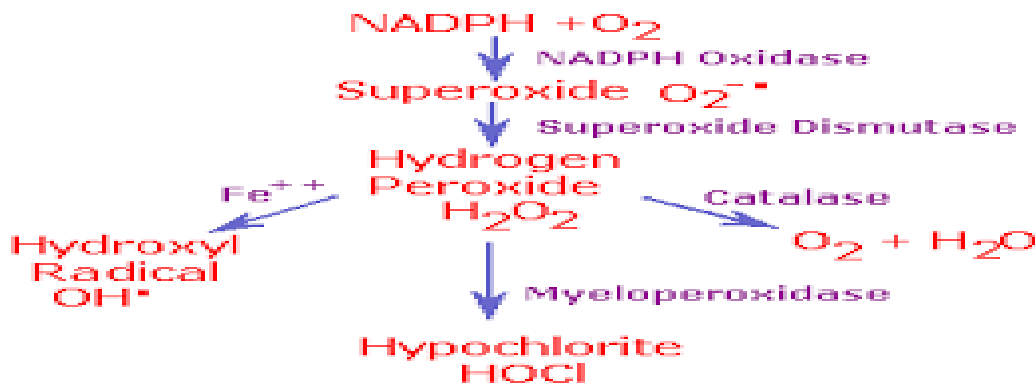
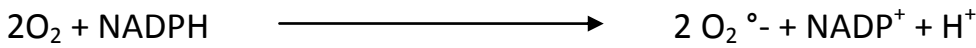


Fig 3 : Réaction d'oxydation du NADPH par le dioxygène O<sub>2</sub>. (Tsarasoia .M ;2014)

### 2-4-3- La NADPH cytochrome P450 réductase "Réticulum Endoplasmique:

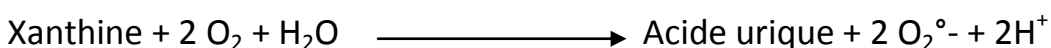
Le réticulum endoplasmique lisse contient des enzymes qui catalysent une série de réaction pour détoxifier les molécules liposolubles et d'autre produits métabolique toxique (Freeman et al ; 1983 ) . La plus connue de ces enzymes est le cytochrome P 450 qui oxyde les acide gras insaturés, produisant ainsi des ROS (Morel et al ; 1999). Il semble que cette production radicalaire régule certaines fonctions du réticulum.

### 2-4-4- Autres Sources de ROS :

#### A- la xanthine oxydase :

La (XO) est une enzyme soluble qui génère les ROS en réduisant l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique (Harrison ; 2002). Dans la deuxième réaction l'oxygène moléculaire agit comme un accepteur d'électrons produisant ainsi l'anion superoxyde (Harrison ;2002, Da Silva et al ;2004 ):

### XO





Cette enzyme est présente dans le sang, les cellules endothéliales des capillaires et de façon très importante dans le foie et les intestins. La localisation cellulaire de la XO est principalement cytoplasmique (Harrison ;2002).

### **B -peroxysome :**

Le peroxysome est une source importante dans la production cellulaire de  $H_2O_2$  car cet organite contient de nombreuses enzymes générant du  $H_2O_2$ . Toutefois ce dernier est utilisé comme substrat par la catalase peroxysomale afin de réaliser des réactions de peroxydation d'autres substrats. Ces réactions sont importantes dans les processus de détoxification présents dans le foie et le rein ( Moure et al ;2001 ).

### **C- NO SYNTHASE :**

L' (NOS) est une molécule remarquable qui joue un rôle large en biologie humaine allant de l'homéostasie à la pathologie. La polyvalence de cette enzyme est encore plus remarquable étant donné la simplicité de son action: la synthèse de l'oxyde nitrique gazeux bimoléculaire (NO). NOS existe sous trois isoformes nommés pour les tissus dans les quels ils sont d'abord clone et caractérisé. NOS endothéliale (eNOS), la NOS neuronale (nNOS), et macrophages NOS inductible (iNOS) sont des enzymes contenant hème qui catalyser la NADPH Oxydation à cinq électrons et  $O_2$ -dépendante de la L-arginine-NO et citrulline. Ces enzymes ont forte similarité de séquence au cytochrome P-450 réductase et sont uniques en ce qu'ils sont les seuls mammifères Des protéines qui catalysent à la fois une réaction d'hydroxylation et une réduction de la NADPH (Amandine Marechal ; 2007).

### **2-5-Les principaux espèces réactives des l'oxygène :**

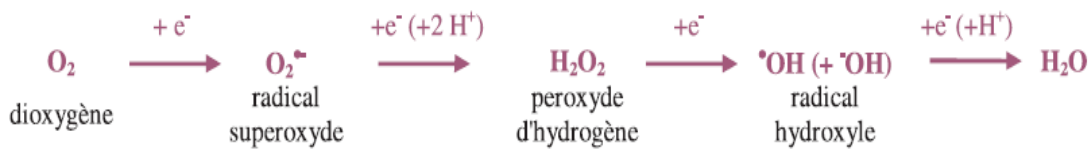
Les (ROS) incluant comme le radical hydroxyl ( $OH\cdot$ ), le radical superoxyde ( $O_2\cdot^-$ ) et sa forme protonnée ( $HO_2\cdot$ ), le radical peroxy ( $ROO\cdot$ ) et les espèces non radicalaires comme le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et l'oxygène singulet ( $^1O_2$ ) sont des molécules hautement réactives (Chu *et al* ; 2010). sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux (Yoshikawa et al ;2000) .

donc L'ensemble des RL et de leurs précurseurs est souvent appelé (ROS) (Fulbert et Cals ;1992) L' (ROS) inclut les RL de l'oxygène (radical superoxyde, radical hydroxyle, monoxyde d'azote, etc...) mais aussi certains dérivés réactives non radicalaires dont la toxicité est plus importante tels que le peroxyde d'hydrogène et le peroxydinitrite ( Halliwell et Whiteman ; 2004) .

**Tableau 02 : Les principales espèces réactives des l'oxygène ( Migdal ; 2011)**

Espèces Radicalaires		Espèces Non Radicalaires	
Anion superoxyde	$O_2^{\cdot-}$	Peroxyde d'hydrogène	$H_2O_2$
Radical hydroxyle	$HO\cdot$	Acide hypochloreux	$HOCl$
Monoxyde d'azote	$\cdot NO$	Peroxynitrite	$ONOO^-$
Grande instabilité : stabilisation par réaction avec les constituants cellulaires.		Eléments de décomposition pour la détoxification par les systèmes de défense enzymatique.	

On obtient respectivement le radical libre " l'anion super oxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical libre " le radical hydroxyle " (Jacques R. Poortmans ; 2009) selon la réaction suivante : (Gardès et al ; 2003) :



L'RL une produits naturellement dans l'organisme (Milane, 2004 ; Borg et Reeber, 2008 ; Haton, 2005) :

- au niveau de la respiration mitochondriale lorsque l'oxygène échappe à la réduction complète en  $H_2O$ - au niveau de certains organites cellulaires tels que les peroxysomes .

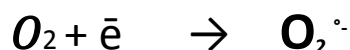
-par diverses oxydases cellulaires

- au cours de la phagocytose.

## 2-6- Les Espèces Radicalaire :

### A -Anion Super oxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) :

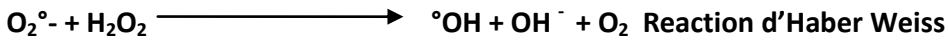
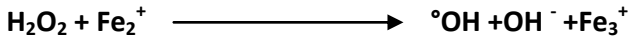
Dans l'organisme une partie de l'oxygène moléculaire peut capter de manière univalente et séquentielle un électron conduisant alors la formation du chef de file des espèces oxygénées réactives : l'anion superoxyde (Kœchlin-Ramonatxo, C ; 2006, Al-Mamun, M. et al ; 2007) .



Donc ce le forme réduit de l'oxygène moléculaire par la réception d'un électron, C'est la première radical formé lorsque du transport des électrons au niveau de la chaîne respiratoire (Harman; 2000) .

## B -Radical hydroxyle (OH°) :

Il produit principalement à partir de l'anion superoxyde et du peroxyde d'hydrogène en présence d'ions ferriques, au cours de la réaction d'Haber-Weiss :



Le OH° possède une très grande réactivité dans les milieux biologiques, pouvant se « combiner » avec de nombreuses molécules avec une constante de vitesse de l'ordre de  $10^9$  à  $10^{10}$  M<sup>-1</sup>.s<sup>-1</sup>. (Lacolley, P ; 2007).

Le (°OH) réagit avec les lipides, polypeptides, protéines, et ADN, Spécifiquement la : thiamine et la guanosine (Ashoka et al ; 1999) L'OH° apparait comme l'espèce radicalaire ayant un rôle majeur dans la

cytotoxicité des ROS. (Gutteridge et Helliwell ;1993)

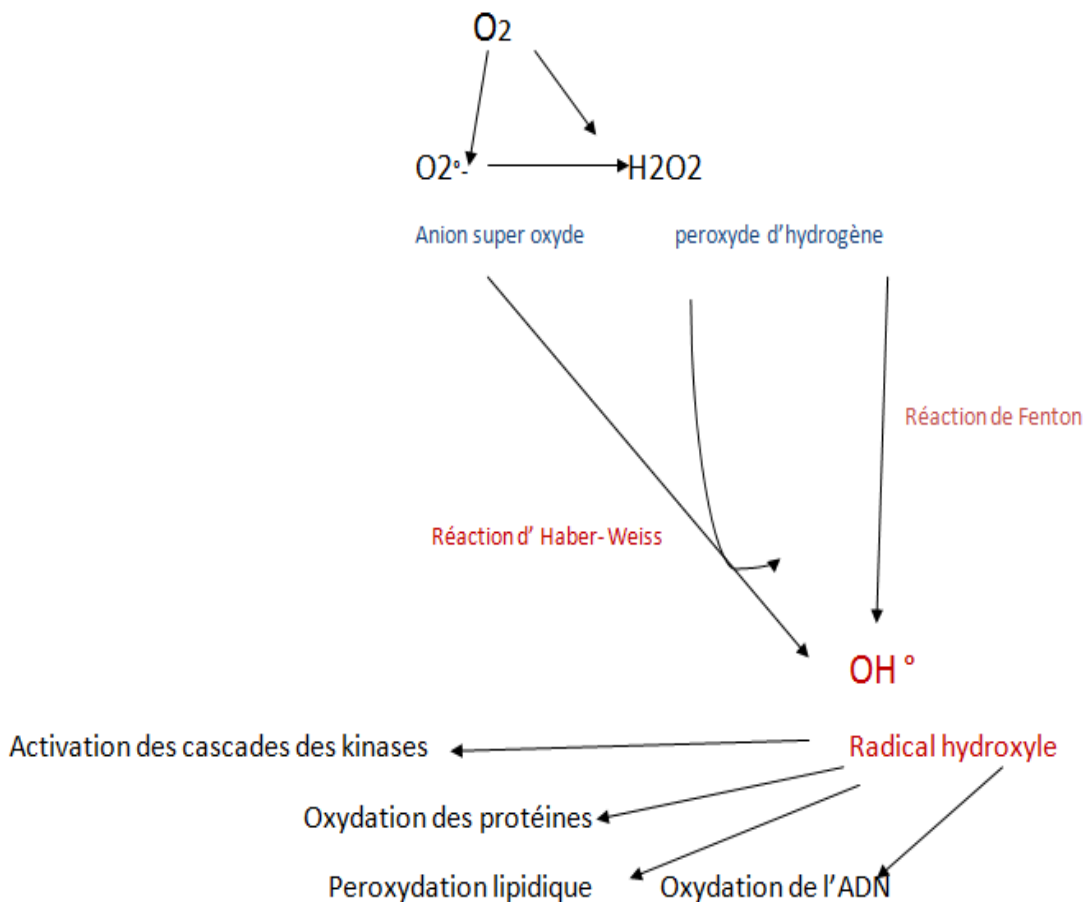


Fig. 4 : Schéma des différentes formes des ROS (Gutteridge et Helliwell ;1993).

En effet, le  $H_2O_2$  se transforme en radical hydroxyle ( $OH^\circ$ ) par la réaction de Fenton ou celle ou cycle de Haber-Weise en présence de métaux de transition tels que le fer et le cuivre. Le radical  $OH^\circ$  est la plus réactive des ROS en particulier, vis-à-vis des lipides membranaires en déclenchant la peroxydation lipidique (Huet et al ; 2007).

### **C-Radical monoxyde d'azote ( $NO^\circ$ ) :**

Est un radical avec un électron non apparié, il est formé par NO Synthétase activée par le calcium ( $Ca^{+2}$ ) sur L-arginine (un acide aminé chargé, basique) (Fang et al ; 2002). Il s'agit d'un gaz radicalaire de formule  $NO^\circ$ , appelé "monoxyde d'azote ou oxyde nitrique". C'est un gaz très réactif mais très vite transformé en  $NO_2$  qui est un irritant des voies respiratoires et un gaz très diffusible, il passe très facilement de l'extérieur d'une cellule et réciproquement (Simon Beaumont ; 2010).

## **2-6-2- Les Espèces Non Radicalaire:**

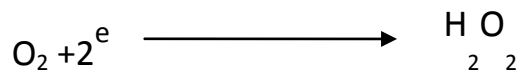
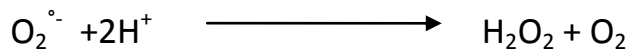
### **A- Oxygène Singlet ( $^1O_2$ ) :**

Est un oxygène moléculaire excité extrêmement réactif et de durée de vie limitée (Marie-Claude Martini, Monique Seiller, Boris Segalowitz ; 2006), l'oxygène moléculaire l'état triplet (biradical) est plus stable que l'état singulier, ainsi l'oxygène singulier fait partie des EOR. Il peut être produit par plusieurs réactions biochimiques d'oxydation incluant la peroxydase et la lipooxygénase, par la réaction entre divers ROS ou en présence de la lumière, (Sorg ; 2004). Il est formé à partir de l'ion superoxyde selon la réaction suivante : (Bouhadjra ; 2011).



### **B -Peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) :**

Le  $H_2O_2$  qui n'est pas un radical libre peut être formé secondairement à la dismutation de ( $O_2^{\bullet -}$ ) par la superoxyde-dismutase ou produit par réduction bivalente de l'oxygène grâce à un grand nombre de déshydrogénases, notamment l'acyl CoA déshydrogénase, la NADH déshydrogénase, la XO ; l'uricase ..... (Jodot, G ; 1994).



Le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (eau oxygénée) est également un agent oxydant très réactif ; c'est pour cela qu'on l'utilise souvent comme désinfectant et comme agent de blanchiment. S'il n'est pas rapidement détruit, il peut se décomposer et produire des radicaux hydroxyles qui s'attaquent aux macromolécules de la cellule (Karp, G ; 2010).

Malgré une réactivité moins importante, le peroxyde d'hydrogène est un oxydant très puissant. Grâce à la myeloperoxyase des polynucléaireneutrophiles, le peroxyde d'hydrogène est couplé à un ion chlorure pour donner l'hypochlorite, un agent bactéricide ( Stief ;2000 , 2003 ) .

### C -Peroxynitrite :

Est un dérivés d'oxygène très toxique provoque des lésions tissulaire très graves en plus de l'oxydation de LDL (Helliwell ; 1997) Il est apparait comme l'espèce le plus Toxique pour les tissus au niveau de sites de l'inflammation et participe dans plusieurs désordre neuroégenératif et des lésions rénal (Knight ;2001) .

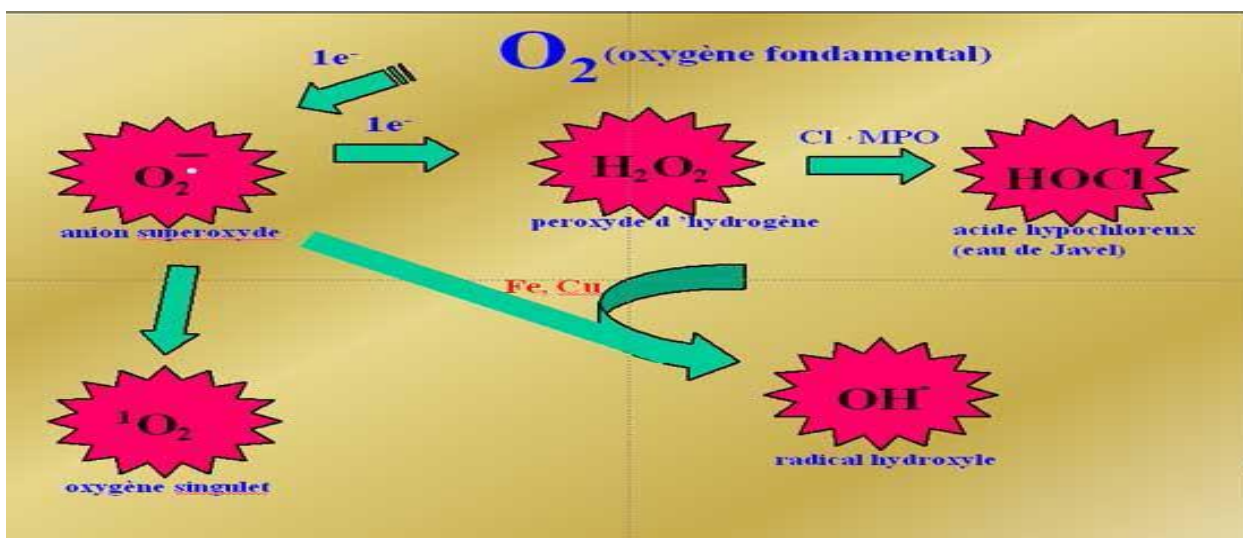
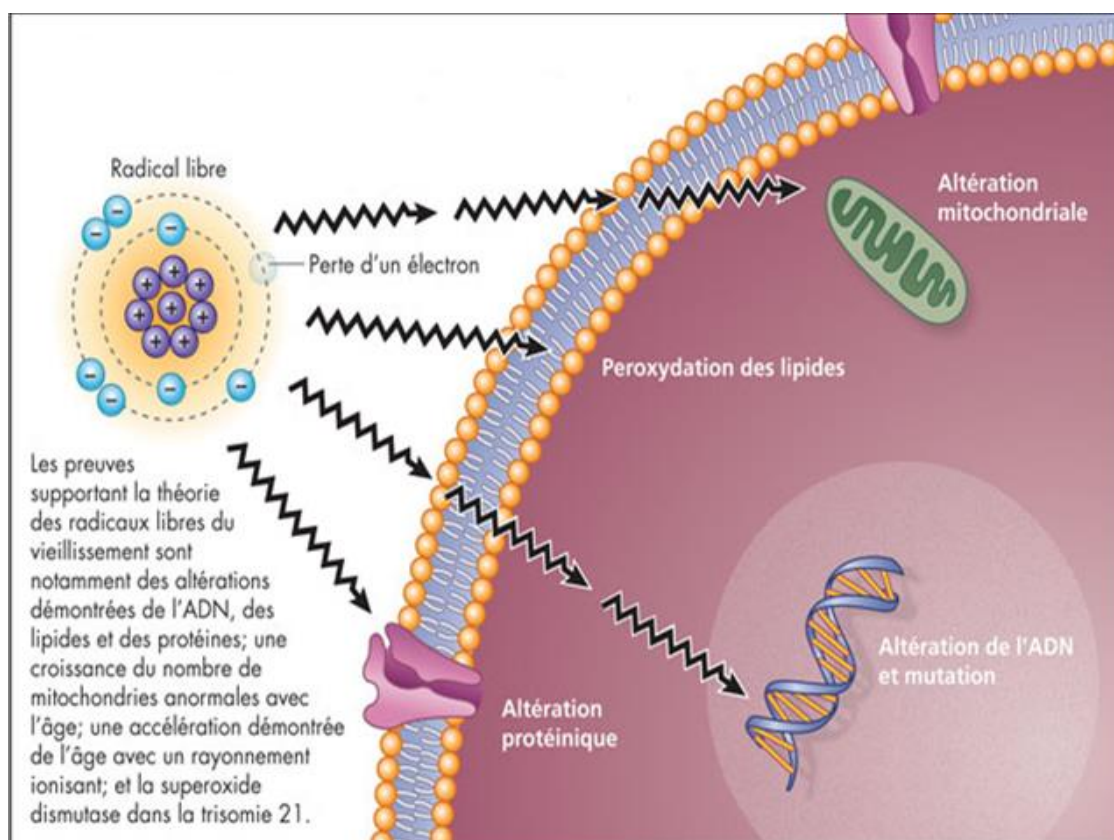


Fig 5 : Les différents types des radicaux libres (Knight ;2001 )

### 3 /- conséquences du Stress Oxydatif :

Le principal danger des radicaux libres vient des dommages qu'ils peuvent provoquer lorsqu'ils réagissent avec des composants cellulaires importants, tels que l'ADN (Hadj Salem, J ; 2009) les lipides (peroxydation), les protéines ( Jacob , L ; 2007 ) etc.

Cette oxydation provoque des dommages sur tout l'organisme, accélérant le vieillissement (maladies cardiovasculaires et neuro-dégénératives, cancer, diabète.) (Pincemail, J et al ; 2003) et la dégradation des cellules et des tissus (Bonnet, C et al ; 2010)



**Fig 6 : Les conséquences du stress oxydant** ( Bonnet , C et al ; 2010)

### 3-1- Les dommages oxydatif à l'ADN :

L'ADN est une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène, cinq classes principales de dommages oxydatifs médiés par  $\text{OH}^\bullet$  peuvent être générées. L'attaque radicalaire peut être directe et entraîner l'oxydation des bases, engendrant un grand nombre de bases modifiées : 8 oxo guanine, 8 nitro guanine, formamidopyrimidine, 8 oxo adénine, formimidouracile, 5 hydroxy cytosine, 5 hydroxy méthyl uracile, thymine diol, oxazolone. Mais le stress oxydant peut aussi attaquer la liaison entre la base et le désoxyribose, créant un site abasique, ou attaquer le sucre lui-même, créant une coupure de chaîne simple brin (Favier ; 2003). Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dans la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine ou éthénodérivés.

L'attaque radicalaire des protéines qui sont très nombreuses à entrer en contact avec l'ADN pour le protéger (histones) ou pour le lire (enzymes et facteurs de la réplication ou de la transcription), entraîne des pontages des protéines ou des adduits sur des bases de type lysinoguanine (Morris, et al ;1995, Favier;200 3).

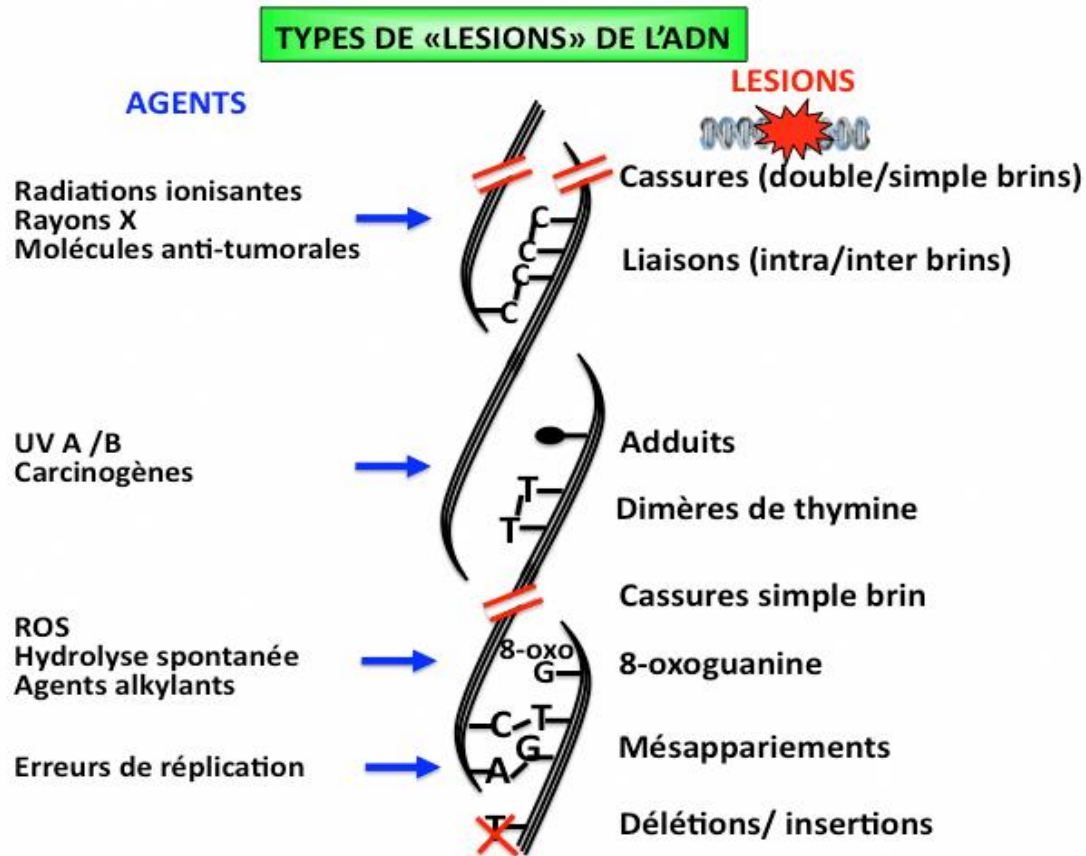


Fig 7: Les lésions de l'ADN. (Morris, et al., 1995; Favier, 200 3).

### 3-2- Les lipides :

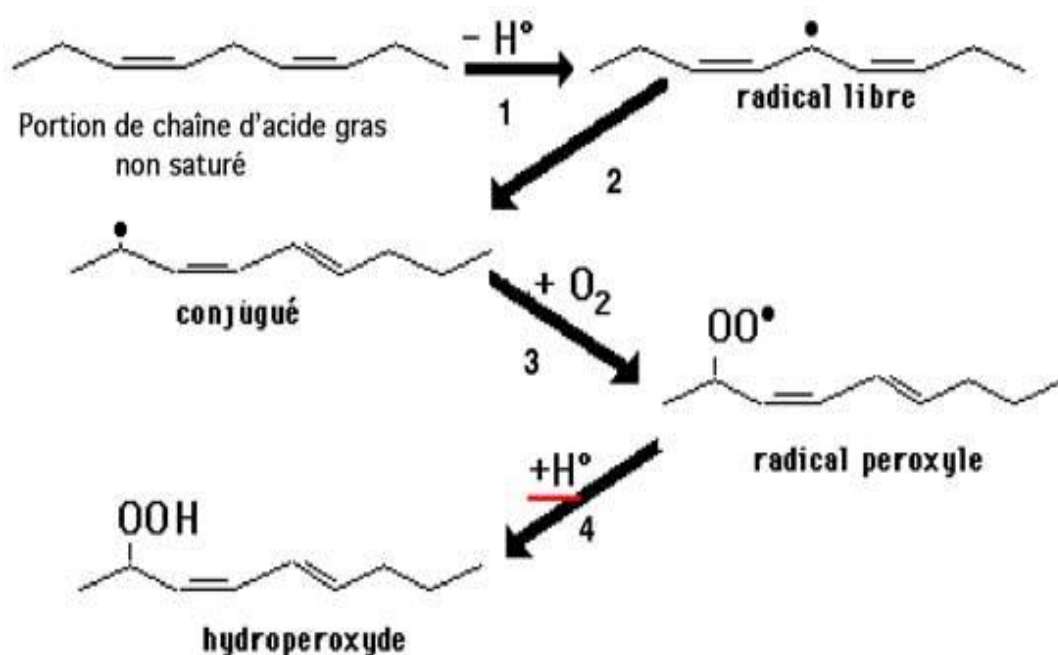
Les lipides et principalement leurs AG Pl sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons (Favier, 2003). Cette réaction est appelée peroxydation lipidique. Le radical formé ( $R^\bullet$ ) subit un réarrangement interne dû au déplacement de la double liaison la plus proche de l'électron célibataire (Fulbert et Clas ;1992).

La peroxydation lipidique provoque une augmentation croissante de la perméabilité des membranes cellulaires induisant une altération irréversible des propriétés fonctionnelles De la cellule, pouvant aller jusqu'à la lyse complète (Favier, 2003).



Le (MDA), produit lors de la peroxydation lipidique, est étudié depuis les années 1960 comme marqueur du stress oxydant (Tissier ; 2011) c'est une dérivés toxiques. a une demi-vie plus longue que celle des radicaux libres et diffuse facilement. Il peut former des liaisons avec les bases de l'ADN et est lui-même mutagène .La peroxydation lipidique peut être évaluée par le dosage des substances réagissant avec TBARS : Thiobarbiturics acid-reactive substances) (Lefevre *et al*; 1998).

Les isoprostanes sont les produits terminaux issus de la réaction de peroxydation lipidique de l'acide arachidonique. Ils sont chimiquement stables et éliminés par voie urinaire. Ces deux produits d'oxydation lipidiques peuvent être utilisés comme marqueur dans le suivi de pathologie ( Signorini et al ; 2013) ou de traitement (Hockenberry *et al* ; 2013) .



**Fig 8 : La peroxydation lipidique**

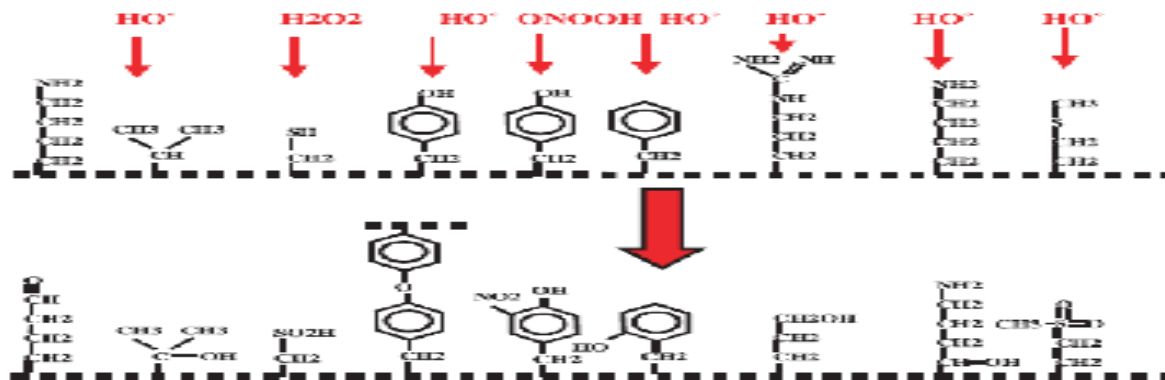
(Hockenberry *et al* ; 2013)

### 3-3- Les protéines :

Les protéines sont aussi sensibles aux attaques radicalaires. Les ROS sont capables de Réagir avec différents acides aminés des chaînes des protéines. Les plus sensibles à leur action sont les acides aminés aromatiques tels que le tryptophane, la tyrosine, l'histidine, sur lesquels le radical  $OH^\bullet$  s'additionne, modifiant la conformation de la protéine (Favie ; 2003). Sur les - 22 -acides aminés contenant un atome de soufre tels que la cystéine et la méthionine, l'oxydation par les radicaux libres conduit à la formation de ponts disulfures.



De nombreux enzymes cellulaires et protéines de transport vont ainsi être oxydées et inactivées. Les protéines modifiées par oxydation perdent leurs propriétés biologiques, et deviennent beaucoup plus sensibles à l'action des protéases (Favier ; 2003).



**Fig 9 : Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire (Favier, 2003).**

### 3-4- L'oxydation des sucres :

Les sucres sont attaqués par les ROS ( $H_2O_2$ ,  $O_2^{\bullet-}$ ,  $\bullet OH$  ou des radicaux peroxydes d'AGspl, avec abstraction d'hydrogène au niveau d'une des liaisons CH-OH. Le radical alkyles ( $\bullet C-OH$ ) ainsi formé se combine immédiatement avec de l'oxygène pour former un carbonyle (C=O) et expulser un radical hydroperoxyde ( $\bullet OOH$ ). L'opération se prolonge jusqu'à former un composé dicarboxylé (Spiteller et al ; 2006). Par auto-oxydation (RL), des sucres comme le glucose forment des composés dicarboxylés (contenant deux C=O), dont les plus connus sont les glyoxal et les glycolaldéhydes, qui pourront se lier à des protéines par réaction de Maillard et altérer les propriétés chimiques de celles-ci. Ceci a été démontré chez des diabétiques et a été corrélé avec la sévérité de la maladie au travers des protéines glycosylées. La glyco-oxydation des sucres et la glycation des protéines a également été mise en évidence dans les agglomérats de protéines caractéristiques de certaines maladies neurodégénératives (Sayre et al ; 2008).

### 4 /- Les maladies liées au stress oxydatif :

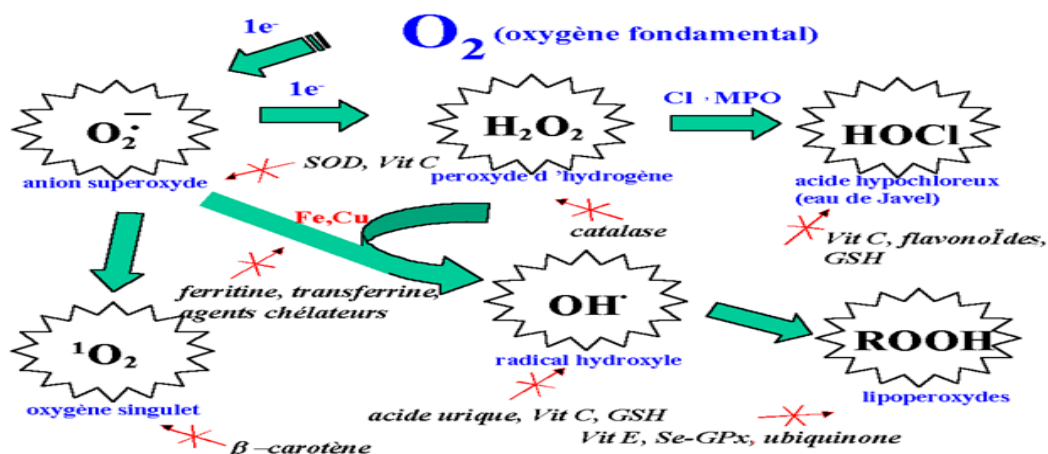
La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge, car le vieillissement diminue les défenses anti-oxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux. En faisant apparaître des molécules biologiques anormales et en sur-exprimant certains gènes, le stress oxydant sera la principale cause initiale de plusieurs maladies : cancer, cataracte, sclérose latérale amyotrophique, syndrome de détresse respiratoire aigu, oedème pulmonaire, vieillissement accéléré.

Le stress oxydant est aussi un des facteurs potentialisant l'apparition de maladies plurifactorielles tel que le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires (Favier ; 2003).

## II- Le Système de défense Anti Oxydant :

### 1- Définition d'Anti Oxydant :

Un antioxydant peut être défini comme toute substance capable, à concentration relativement faible, d'entrer en compétition avec d'autres substrats oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation de ces substrats (Berge ; 2006, Droge ; 2002 ) Les systèmes anti oxydants peuvent être classés selon leur mode d'action, leur localisation cellulaire et leur origine (Delattre et al ; 2005), La nature des systèmes antioxydants diffère selon les tissus et les types cellulaires et selon qu'on se trouve dans le milieu Intracellulaire ou extracellulaire ( Bonnefont- Rousselot D et al ;2003 ) .



**Fig 10 : Régulation de la production d'espèces réactives de l'oxygène par les systèmes de défenses antioxydants** (D'après Pincemail et al ;1999 , 2002).

### 2- Le Rôle protecteur d'Anti Oxydant :

Empêcher l'action de l'oxygène libre (RL) c'est-à-dire qu'ils sont capables d'empêcher autoxydation Eviter l'altération du produit au cours de son emploi, stockage compris, par des phénomènes d'oxydations permettre l'emploi de substance intéressantes mais fragiles, acide gras polyinsaturés, huiles végétales insaturée, acide amine soufrés .... (Marie –Claude Martini, Monique Seiller, Boris Segalowitch ; 2006). Inhibe ou retard significativement l'oxydation d'une substance.

La prévention des dégâts par la mise à disposition d'électron (céruloplasmie, vitamine C , SOD , GSHPx ) et la réparation des molécules de ADN ( Zn , acide folique , niacine ) ( Berger ; 2006 ).

### **3 - Les différents types des Anti Oxydant :**

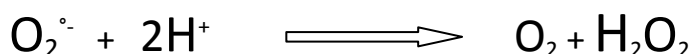
La production excessive ou incontrôlée d'espèces oxydantes induit une perturbation du statut redox pouvant induire de sérieuses altérations des structures cellulaires. Il est donc absolument nécessaire que cette production d'ROS et d'ERAs soit contrôlée. Pour cela, les cellules disposent de systèmes de défenses antioxydantes classées en antioxydants enzymatiques ou non-enzymatiques. (Loïc *LENOIR* ; 2011 ,Gardès et a ; 2003 ).

#### **3-1 Anti oxydante enzymatique :**

##### **3-1-1- Super oxyde dismutase (SOD) :**

Les SOD sont des métalloprotéines chez les eucaryotes (Fridovich ; 1995) .Est une enzyme antioxydant primaire essentiel qui réagit en défense de l'organisme contre les produit toxique (Moumen et al ; 1997) qui assure L'élimination de l'anion super oxyde, première espèce toxique formée à partir de l'oxygène (Levine et Kidd ; 1996).

Le SOD catalyse la réaction entre l'anion super oxyde et des protons, cela produit de l'oxygène et du peroxyde d'hydrogène : (Murray et al ; 2013).

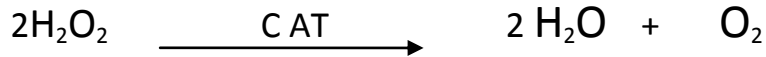


Dans les cellules des mammifères, lors d'un stress oxydatif, la majorité des anions super oxydes sont ainsi transformés en peroxydes d'hydrogène par les SOD à cuivre et Zinc (Cu Zn) ou' manganèses (Mn) (Kobayashi (T.) et al ; 1993) .

Les SOD à manganèse situées dans la mitochondrie, (Mn – SOD) retrouvées dans le cytoplasme et autre SOD extracellulaire, il a été suggéré que la Cu, Zn- SOD joue un rôle majeur dans le premier linge de défense antioxydant contre les O<sub>2</sub><sup>°-</sup> (Favier ; 2006) .

### 3-1-2- Catalase :

Est une hémoprotéine contenant quatre groupes hèmes. Elle possède une activité peroxydase et est aussi capable d'utiliser une molécule d'  $\text{H}_2\text{O}_2$  comme substance donneur d'électrons et, une autre molécule d' $\text{H}_2\text{O}_2$  comme oxydant ou accepteur d'électrons (Murray et al ; 2013).



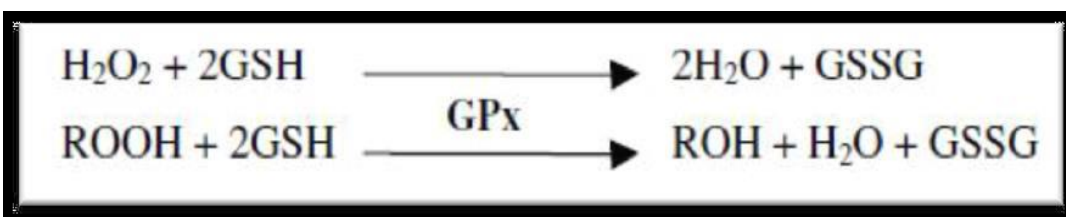
Dans le processus de détoxification, la CAT constitue le premier rempart contre l'effet toxique du peroxyde d'hydrogène (Masaki et al ; 1998).

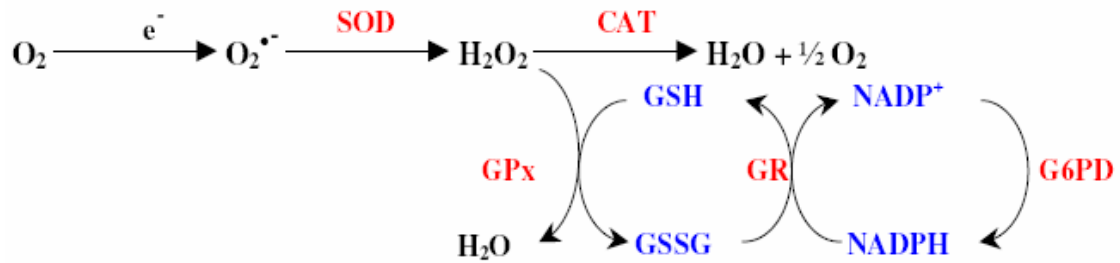
Les CAD sont généralement des enzymes hémique ubiquistes dans les organismes aérobie et intervient notamment la ou' des oxydases produisent  $\text{H}_2\text{O}_2$  (peroxysomes) certaines catalases ne sont pas hémique et contiennent du vanadium ou manganèse (Jean Pelmont ; 2005). Cette enzyme est localisée essentiellement dans les peroxysomes (Valko *et al* ;2006), des hépatocytes et des cellules rénales (Marie –Claude Martini, Monique Seiller, Boris Segalowitch ; 2006) en plus il est présent dans le sang, la moelle osseuse, les membranes des muqueuses, le foie(Murray et al ; 2013) Tout fois, une certaine quantité de catalase à également été trouvée dans les mitochondries du cœur de Rat .(Radi et al ; 1991).

### 3-1-3– glutathion peroxydase (GPx) et Réductase (GR) :

Ces deux enzymes sont localisées dans le cytosol et dans les mitochondries. (Sorg ; 2004).

Le rôle de la (GPx) est de réduire d'une part le peroxyde d'hydrogène en molécule d'eau, et d'autre part les hydroperoxydes organiques (ROOH) en alcools (Marfa ;2003).et a un rôle essentiel dans le cycle redox car elle permet le maintien d'un milieu intracellulaire réducteur avec un taux élevé de GSH et un faible taux de GSSG (Deponte ; 2013). Lors de cette réaction, qui demande l'intervention de deux molécules de glutathion (GSH), celles-ci se transforment en glutathion-disulfure (GSSG). ( Marfak ; 2003).





### 3-1-4- Le glutathion S- transférase (GST) :

La GST est une famille de enzyme multifactorielles présentes chez tous les organismes (Renuka B et al ; 2003) . La GST est un système très important dans la protection de la cellule contre les ERO par sa capacité de conjuguer le glutathion avec les composés électrophiles et la réaction des peroxyde (Zhihua et al ; 2004).

### 3-1-5- Les thioredoxine (TP x) et la thiorédoxine réductase :

Les TPX sont des enzymes à activité antioxydant intrinsèque comme toutes les protéines à groupement thiol (-SH). (Volet et al ; 2008) .

La Trx possède trois isoformes chez l'homme : Trx1, Trx2 et Trx3 qui sont respectivement localisées dans le cytosol, la mitochondrie et les spermatozoïdes (Mahmod *et al* ; 2013) Elles jouent aussi un rôle important dans la régulation du Système immunitaire.

La Trx intervient dans la dégradation des peroxydes lipidiques et hydrogène et dans la génération du radical ascorbyl en acide ascorbique (Volet et al ; 2008)

### 3-1-6- hème oxygénase :

Le système (HO) est constitué de trois iso enzymes : la forme HO-1 Inductible, la forme HO-2 constitutive et la forme HO-3 qui a été récemment clonée L'effet Protecteur de la HO contre le stress oxydant .HO-1 est majoritairement localisée dans les microsomes et a une masse de 32 000 Da (Grochot-Przeczek *et a* ; 2012).

Est indirect, puisqu'il est relié au fait que :

- La biliverdine se transforme en bilirubine à activité antioxydante (Ryter et Tyrell ; 2000).
- Le fer produit par l'activité de l' HO stimule la synthèse de la ferritine, qui est aussi impliquée également dans la réponse antioxydante (Milane ; 2004) Par exempel :

En cas de stress, de nombreux agents, comme les cytokines, les métaux lourds ou le peroxyde d'hydrogène peuvent induire HO-1 : elle constitue donc un mécanisme de défense contre les dégâts tissulaires causés par le stress oxydant (Grochot-Przeczek *et al.* 2012 , Wang ; 2010).

### **3-2- Les antioxydant non enzymatique :**

#### **3-2-1- Le glutathion :**

Le GSH est un tripeptide ( $\gamma$ -glutamyl-cystéinyglycine) ubiquitaire produit dans différents tissus où il est présent à des concentrations de l'ordre de 1 à 10 mM chez les mammifères (Lu ; 2013). C'est un antioxydant important de par son rôle de cofacteur de nombreuses enzymes comme les glutathion – peroxydases et transférases (Pompella, A *et al* ; 2003), Le principal site cellulaire de la synthèse du GSH est le cytosol, à partir duquel il est distribué aux autres compartiments cellulaires (Valko *et al* ; 2007).

#### **3-2-2- Cytochrome C :**

Est une petite protéine soluble qui séjourne sur le versant externe de la membrane interne de mitochondrie. (Florian Horn *et al* ; 2005) Associée à la face cytosolique de la membrane interne de forme approximativement sphérique d'un diamètre de 34 Å. Elle est constituée d'une unique chaîne polypeptique de 104 résidus très conservés (Serge Weinman ; 2004), est une première protéine analysée en détail, sa faible masse moléculaire en fait un modèle idéal (Jean Pelmont ; 2005) il participe à la détoxification par saisir que l'électron libre d' $O_2^{\bullet-}$  qui se produit au niveau de la chaîne respiratoire. Aussi bien, il donne cet électron au complexe IV pour former le cytochrome c oxydé et l' $H_2O$  (Bounous G. ; 2000).

Le cytochrome C oxydase possède une affinité élevée pour l'oxygène. C'est la seule réaction irréversible de la chaîne respiratoire. Elle assure la direction du mouvement des électrons le long de la chaîne respiratoire (Marie – Claud Bourin ; 2011).

#### **3-2-3 - Les protéines de stress thermique :**

Cette famille de protéines chaperonne (« Heat shock proteins ») comme la HSP70 joue un rôle essentiel dans les processus de translocation, de stabilisation et d'assemblage des protéines. (Kregel ; 2002).

Ces protéines interviennent dans la réparation des dommages oxydatifs induits au niveau des protéines par un stress oxydant (Milane ; 2004).

### **3-2-4 Les protéines thiols :**

La plupart des protéines possèdent des groupements thiols (-SH) qui réagissent très facilement avec les espèces oxygénées activées exemple l'albumine peut être considérée comme étant un des antioxydants majeurs du plasma (Picemil ; 2004).

### **3 -2-5- L'acide urique :**

L'acide urique comme produit final du métabolisme des purines , augmente dans le plasma lors d'efforts physiques intenses ( Baillie et al ; 2007 ) .Il a été proposé comme des meilleurs antioxydant du plasma in vivo , ou' il pourrait contribuer à 35 – 60 % de la capacité antioxydant total ( Finaud et al ; 2006 , Johnson et al ; 2009) .

L'acide urique peut être oxydé en différents produit , puis est régénéré par la vitamine C ( Vasconcelos et al ; 2007) .Il subsiste certains doutes quant à une réelle fonctionnalité antioxydant de l'acide urique , dont l'augmentation peut aussi bien avoir des conséquences pro que antioxydants ( Gersch et al ; 2009) .

### **3-2-6- Le Coenzyme Q10 ou Ubiquinone :**

Transporteur liposoluble d'électron dans la chaîne de transport des électrons, l' CQ10 est située dans la membrane mitochondriale interne. Elle formée aussi bien dans la cytosol que sans doute dans le mitochondrie par condensation enzymatique entre l'hydroxybenzote. (P. kamoun, A. Lavoine, H. De Verneuil ; 2003). Elles existent soit libres dans la matrice lipidique, soit associées aux complexes protéiques (Jacques – Henry Weil ; 2001, 2005), c'est un élément mobile qui transfère les électrons au complexe III (Marie – Claude Bourin ; 2011) Il peut être également impliqué dans la régénération de la vitamine E ce qui amplifie son rôle protecteur contre les ROS (Mates J. M et al ; 1999) donc Son effet anti-oxydant s'exerce aussi au niveau de l'ADN et des protéines, étant donné que le coenzyme Q est le seul anti-oxydant liposoluble endogène (Bentinger *et al* ; 2010).

### **3-2-7-Les caroténoïdes :**

Les caroténoïdes sont des pigment naturels présents dans les aliments d'origine végétale , ce groupe de pigments est le plus largement distribué dans la nature, avec plus de 600 caroténoïdes caractérisés structurellement (Charles Alais et al ;2003 ,2008 ) La plupart des caroténoïdes et vitamine A interagissent avec l'oxygène singulet et peuvent ainsi empêcher l'oxydation des plusieurs substrats dont l'acide gras poly insaturée (Jean Pelmont ;2005 ) ,elles agissent en piégeant les radicaux et en neutralisant l'électron non apparié, les transformant ainsi en molécules stables (Pincemil *et al* ; 2002 ,koechlin–ramonatxo ; 2006).

## 4– Les vitamines :

### 4-1- La vitamine C (acide ascorbique) :

Elle est un antioxydant puissant hydrosoluble, capable de piéger / neutraliser à des concentrations très faibles les espèces réactives de l'oxygène (Césarini, J.-P ; 2004)

Sa capacité de donation d'électrons dans une large gamme de réactions enzymatiques et non enzymatiques le qualifie de meilleur agent de détoxification des radicaux oxygénés dans la phase aqueuse (Blokhina *et al* ; 2003).

Elle est un réducteur susceptible de limiter la peroxydation lipidique et intervient dans la régénération des autres antioxydants tels que les  $\alpha$ -tocophérol (Greff, M ; 2011). Aux concentrations physiologiques, la vitamine C est capable d'empêcher l'oxydation des LDL produite par divers systèmes générateurs d'EOA (neutrophiles activés, cellules endothéliales activées, myéloperoxydase) (Gey et al., 1987) . Lors de son oxydation en acide déhydroascorbique, elle passe par une forme radicalaire intermédiaire (radical ascorbyl) qui joue un rôle essentiel dans la régénération de la vitamine E oxydée.



Fig11 : lors de l'interaction des radicaux lipidiques avec la vitamine E, celle – ci est transformée en radical tocophéryl. La vitamine C permet de régénérer le radical tocophéryl (vit E oxydée) formé en vitamine E active. (Gey et al., 1987).

### 4-2- La vitamine E :

Antioxydant liposoluble, elle existe sous 8 formes différentes : 4 tocophérols et 4 tocotrienols (Packer (L.) et al ; 2001, Munne – Bosh (S.) et al ; 2002)

L' $\alpha$  tocophérols, la vitamine la plus active du premier groupe est antioxydant ; il inhibe la formation des ROS et prévient la peroxydation des acides gras polyinsaturés (Françoise Quentin et al ; 2011).



La fonction naturelle de la vitamine E est de protéger l'organisme contre les effets nocifs des radicaux libres, produits lors de processus métabolique normaux ou sous l'effet de facteurs environnementaux. Par sa longue chaîne lipidique, la vitamine E se fixe au sein des membranes lipidiques, sa fonction phénolique étant responsable de son activité antioxydante. (Carine Bobier – Rival et al ; 2006).

#### **4-3- vitamine A :**

Ce terme regroupe les rétinoïdes et les provitamines A aussi appelés caroténoïdes. Ces derniers sont majoritairement connus comme étant des précurseurs de la vitamine A tels que le  $\beta$ -carotène. Les caroténoïdes sont de puissants agents antiradicalaires qui neutralisent tant des espèces électriquement que chimiquement actives. Ils ont également un rôle de protection vis-à-vis des réactions de photosensibilisation. En fonction de la concentration en caroténoïdes, leurs effets sont différents : à faible concentration, ils ont une action anti-oxydante alors qu'à plus forte concentration, ils se comportent comme des agents pro-oxydants. (Valko *et al.* 2006).

#### **5- Les Oligoéléments :**

Le cuivre, le zinc, le manganèse, le sélénium et le fer sont des métaux essentiels dans la défense contre le stress oxydant. Ces oligoéléments jouent le rôle de cofacteur pour maintenir l'activité catalytique des enzymes antioxydantes (Garait ; 2006).

##### **5-1 - Cuivre :**

Le cuivre est le co-facteur de nombreuses enzymes étant donné sa facilité à passer de sa forme réduite ( $\text{Cu}^{2+}$ ) à sa forme oxydée ( $\text{Cu}^+$ ) (Jomova *et al.* 2011 ; Laliberte *et al.* 2008). Il possède notamment des propriétés antioxydantes. Il va ainsi catalyser la transformation des EROs via la réaction d'Haber-Weiss-Fenton. Néanmoins, une augmentation excessive de cuivre conduit à une production de  $\text{HO}\cdot$  (Laliberte *et al.* ; 2008). Les noix, les graines, les légumes secs et les crustacés sont des produits particulièrement riches en cuivre.

##### **5-2- Sélénium :**

Le Se ayant des propriétés proches du soufre remplace celui-ci dans la structure de la méthionine et de la cystéine, les sélénométhionines et les sélénocystéines sont les formes prédominantes du sélénium alimentaire ( Charles Alais ; 2003 , 2008 ) , donc le sélénium actif est présent sous forme de sélénocystéines et son augmentation cellulaire favorise l'activité de sélénoenzyme ( Brown ( K.M . ) et al ; 2000 ) , le (Se) joue un rôle clé dans la protection des cellules et de leurs constituants contre l'attaque radicalaire. Cette fonction est due à sa présence dans le site actif des glutathion peroxydases sélénodépendantes, et à l'activité biologique anti radicalaire des scléroprotéines (Lhuillier ; 2007).

### **5-3- Zinc :**

C'est cofacteur capable de se lier à des nombreuses molécules, il intervient dans leur stabilité et leur activité. Il intervient dans la synthèse de métalloprotéines et des protéines riches en soufre qui neutralisent des radicaux (Rostan (E.F.) et al ; 2002). Le Zn peut inhiber partiellement les réactions de formation d'espèces oxygénées induites par le fer ou le cuivre à ce titre l'analyse du rapport sanguin Cuivre / Zinc peut donner des indications intéressantes sur l'état de stress oxydant d'individu (Burk. F ; 2002).

### **5-4-Manganèse :**

Cofacteur d'enzymes importantes dans la lutte contre le stress oxydant ( par exemple , la super oxyde dismutase ) , il entre également , chez les microorganismes , dans la biosynthèse de la vitamine B1 ( thiamine ) et vitamine E . (Charles Alais et al ; 2003, 2008), qui jouent un rôle important dans la cycle respiratoire de carbone (Serge weinman et al ; 2004) ,Il est présent dans la xanthine oxydase ( René Heller et al ; 2004 , 2011).

### **6- Les polyphénols :**

Les polyphénols, groupe de molécules de structures variées (Hennebelle et al; 2004), et ce sont, par ailleurs, les antioxydants les plus abondants dans notre alimentation. (Derbel et Ghedira ; 2005). On en consomme en moyenne 1 g par jour (Basdevant et al., 2001 ; Scalbert et Williamson, 2000). Ils sont classés en flavonoïdes, anthocyanes, tanins et stilbènes. (Derbel et Ghedira, 2005).

## ***Chapitre II :***

# **Les Plantes Médicinales et Composée Phénoliques**

## **1- Les plantes médicinales et Phytothérapie :**

### **1- 1- Les plantes médicinales :**

Aujourd'hui les principes actifs des plantes sont des composants essentiels d'une grande partie de nos médicaments et produits de soins (Hans ; 2007). Malgré les multiples progrès de la médecine moderne, il y a un net regain d'intérêt vis-à-vis de la phytothérapie. Selon OMS (Organisation Mondiale de la Santé) plus de 80% de la population mondiale ont recours à la pharmacopée traditionnelle pour faire face aux problèmes de la santé (Farnsworth *et al* ; 1986). En effet sur les 300 000 espèces végétales recensées sur la planète plus de 200 000 espèces vivent dans les pays tropicaux d'Afrique ont des vertus médicinales (Millogo *et al* ; 2005). Donc les plantes médicinales est une plante dont au moins une partie possède des propriétés thérapeutique, et qui est inscrite sur la liste des plantes médicinales pharmacologique (Motti et Musarella ; 1993) .

### **1- 2- La Phytothérapie :**

La phytothérapie consiste à utiliser des plantes comme médicaments pour rétablir et conserver le corps en bon état. Plus de 80 % de la population mondiale l'utilisent pour les divers problèmes de santé (Farnsworth et Kass ; 1986). Plusieurs études scientifiques ont confirmés les biens faits des plantes médicinales dans la guérison ou le soulagement de plusieurs maladies y compris le cancer. En effet, un nombre importants d'études *in vitro* ont montré que les extraits bruts, aqueux ou hydro-alcooliques, de quelques plantes médicinales exercent un effet cytotoxique sur différentes lignées de cellules cancéreuses ( Ray et al ; 2010 , Rakhi et al ; 2011). Les flavonoïdes sont considérés parmi les molécules bioactives les plus importantes.

## **2- Les polyphénols :**

### **2-1- Présentation des polyphénols :**

Le terme polyphénols ou composés phénoliques à été introduit en 1980 ( Béta et al ; 2005) ,ce sont de métabolite secondaire caractères par la présence d'au moins un noyau aromatique possédant un ou plusieurs groupe hydroxyles substitués ( Abderrazak Marouf et al ; 2007) , Plus de 8000 structures ont été identifiées ( Urquiaga et Leighton ; 2000 ) . allant de simples molécules comme les acides phénoliques à des substances hautement polymérisées comme les tanins (Dai, J. et Mumper, R.J ; 2010 ).

Ils font partie intégrante de l'alimentation humaine et animale (Martin et Andriantsitohaina ; 2002), sont des molécules largement répandues dans le règne végétal étant trouvé dans tous les fruits et les légumes. Ces composés sont présents dans toutes les parties des plantes mais avec une répartition quantitative qui varient entre les différents tissus (Waksmundzka-Hajnos et al ; 2011). L'activité antioxydante des polyphénols est reconnue et pourrait expliquer leur rôle potentiel dans la prévention de plusieurs maladies associées au stress oxydatif, telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives. Et ont une activité antioxydant importante, plus élevée par exemple que celle de la vitamine E (Rice-Evans et al ; 1995, Mckay, D .L . et Blumberg ; 2002). En effet, ils sont capables de piéger des radicaux libres, d'inhiber la peroxydation lipidique en réduisant les radicaux hydroxyles, super-oxydes et pyroxyles. Ils sont aussi capables de piéger les ions métalliques, car ils ont des propriétés chélatrices (Delattre J et al ; 2005).

Les compose polyhénoles plus importants composés mixtes, sont ceux ayant une structure de base C6-C3-C3 qui donne naissance aux flavonoïdes appelés : composés polyphénolique (R. Merghem et al ; 2009).

## 2-2- Classifications de polyphénoles :

Les polyphénols peuvent se regrouper en deux grands groupes : **Les non flavonoïdes** dont les principaux composés sont : les acides phénoliques, les stilbènes, les lignanes, les lignines et les coumarines (Hoffmann, D ;2003). Et **les flavonoïdes**, dont on caractérise principalement : les flavones, flavanones, flavonols, isoflavonones, anthocyanines, proanthocyanidines et flavanols (Pincemail, J ; 2007).

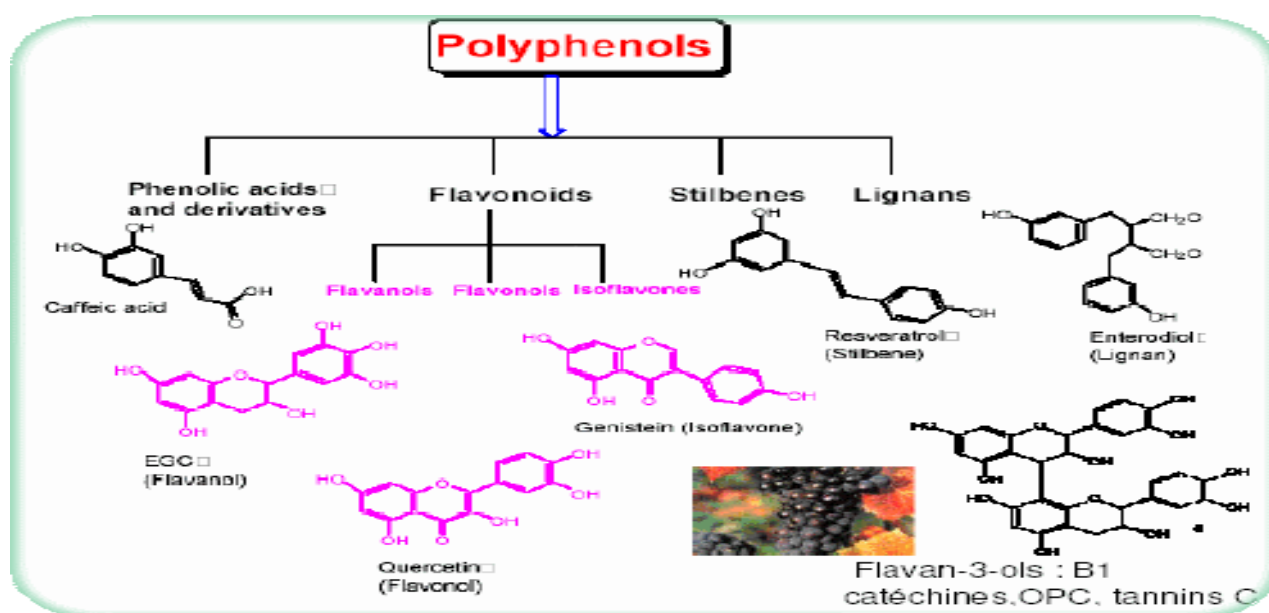


Fig 12: Classifications de polyphénoles (Hoffmann, D;2003).

### **2-2-1- Les non flavonoïdes :**

Ce groupe comprend plusieurs composés parmi lesquels on distingue les acides phénoliques, les stilbènes, les lignanes, les coumarines et les xanthon .

#### **2-2-1-1 Acides phénoliques ou phénol simples (C6-C1):**

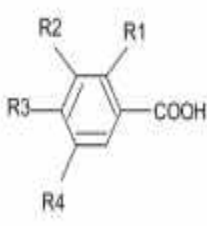
Les acides phénoliques font partie des formes les plus simples des composés phénoliques et se séparent en deux grands groupes distincts qui sont les acides hydroxybenzoïques et les acides hydroxycinnamiques.

##### **A -Acides hydroxybenzoïques :**

- ✚ Sont dérivés de l'acide benzoïques
- ✚ ont une formule de base de type C6-C1
- ✚ Ils sont particulièrement représentés chez les Gymnospermes et les Angiospermes d'où ils sont souvent libérés après hydrolyse alcaline du matériel végétal
- ✚ existent fréquemment sous formes d'esters ou de glycosides (Macheix et al ; 2005)
- ✚ Les principaux acides hydroxybenzoïques retrouvés dans les végétaux sont les acides phydroxybenzoïque, protocatéchique, vanillique, gallique et syringique (CHANFORAN, C ; 2010).

**Tableau 03 : Principaux acides hydroxybenzoïques.**

(Sarni-Manchado et Cheynier ; 2006)

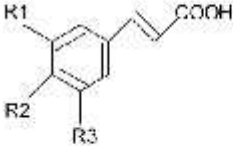
Structure	R1	R2	R3	R4	Acides phénoliques
	H	H	H	H	Acide benzoïque
	H	H	OH	H	Acide p hydroxy benzoïque
	H	OH	OH	H	Acide protocatechique
	H	OCH3	OH	H	Acide vanillique
	H	OH	OH	OH	Acide gallique
	H	OCH3	OH	OCH3	Acide syringique
	OH	H	H	H	Acide salicylique
	OH	H	H	OH	Acide gentisique

### B-Acides hydroxycinnamiques:

- ✚ Sont dérivés de l'acide cinnamique.
- ✚ Ont une formule de base de type C6-C3.
- ✚ Sont retrouvés dans toutes les parties des fruits et des légumes, quoique les concentrations les plus élevées soient observées dans la partie externe du fruit mûr. Les laitues, les carottes, les myrtilles, les patates douces (entières, cuites, et crues), les pommes de terre, les pêches, le jus d'orange, les pommes, les tomates et le raisin sont les sources les plus riches en acides hydroxycinnamiques (De La Rosa et al ; 2009).
- ✚ Existent fréquemment sous formes combinées avec des molécules organiques
- ✚ Le degré d'hydroxylation du cycle benzénique et son éventuelle modification par des réactions secondaires sont un des éléments importants de la réactivité chimique de ces molécules (Macheix et al ; 2005), le tableau 02 représente les principaux acides hydroxycinnamiques.

**Tableau 04 : Principaux acides hydroxycinnamiques**

(Sarni-Manchado et Cheynier, 2006)

Structure	R1	R2	R3	Acides phénoliques
	H	H	H	Acide cinnamique
	H	OH	H	Acide p coumarique
	OH	OH	H	Acide caféique
	OCH3	OH	H	Acide férulique
	OCH3	OH	OCH3	Acide sinapique

### 2-2-1-2- Stilbènes C6-C2-C6:

Les stilbènes présentent une structure en **C6-C2-C6** avec un cycle A portant deux fonctions hydroxyles en position méta et un cycle B portant des fonctions hydroxyles ou méthoxyles en méta, ortho et para. Les deux noyaux aromatiques sont reliés par une double liaison, formant un système conjugué ( BELKHEIRI, N ; 2010).

Les stilbènes se trouvent en petites quantités dans l'alimentation humaine (Fleuriet A et al ; 2005) ; Ils sont généralement isolés des plantes sous formes hydroxylés, méthylés, esterifiés, glycosylés ou même prenylés. Leur solubilité est négligeable dans l'eau et accrue dans la plupart des solvants organiques (JEAN-DENIS, J. B ; 2005).

Ces composés sont présents dans de nombreuses familles de plantes supérieures mais les principales sources alimentaires sont le raisin (les graines, la peau, et les tiges) et le vin (Sun et al ; 2006).

Le resvératrol ou le 3, 5,4'-trihydroxystilbène est un polyphénol non flavonoïde et appartenant à la classe des stilbènes, il possède de nombreuses propriétés biologiques ; cependant, son pouvoir anticancéreux a suscité un grand intérêt (DEMELIN, E ; 2012).

### 2-2-1-3- Les lignanes et les lignines (C6-C3)<sup>2</sup> et (C6-C3) n:

Les monolignols sont les dérivés de l'acide cinnamique, ils servent de précurseurs pour les Composés de types phénylpropanoïdes tels que les lignanes et les lignines.



#### **A-Les lignines (C6-C3) n :**

Constituent une classe importante de produits naturels dans le règne végétal et seraient formées par polymérisation oxydative de monolignols (monomères) qui sont les alcools *p* coumarique, coniférique et sinapique (Jutiviboonsuk A et al ; 2005) .

#### **B- Lignanes (C6-C3)<sup>2</sup> :**

Les lignanes constituent une classe importante de métabolites secondaire dans le Règne végétal. La distribution botanique des lignanes est large: plusieurs certaine des composés ont été isolés dans environ soixante–dix familles .Chez les gymnospermes, Ils sont surtout rencontrés dans les bois alors que chez les Angiospermes, ils ont été identifiés dans tout les tissus, Ils ont été découvert dans toutes les parties des plantes : les racines, les feuilles, les fruites est les graines (BAHAZ M et RACHDI H ; 2010).

#### **2-2-1-4- Les coumarines (C6-C3) :**

Les coumarines sont des hétérocycles oxygénés ayant comme structure de base le benzo-2-pyrone. Ils ont été isolés pour la première fois par Vogel en 1820 dans le *Coumarounaodorata* (Lacy, A.et O’Kennedy, R ; 2004). Aujourd'hui, près de 1000 composés coumariniques sont isolés dans plus de 800 espèces de plantes et dans les microorganismes (Jutiviboonsuk A et al ; 2005), ces sont des substances phénoliques, formées de l’union de noyau benzénique et pyrone.. ( R.O’Kennedy et al ; 1997) . Ils ont la capacité de capter les radicaux hydroxyles, superoxydes, et peroxydes. Ils préviennent également la peroxydation des lipides membranaires. (Mogode Debeté Judith ; 2005).

Les conditions structurales requises pour l’activité antioxydant des coumarines sont similaires à celles signalées pour les flavonoïdes. (BOUBACAR SOULEY AMADOU ; 2010).

#### **2-2-2- Les flavonoïdes (C6-C3-C6) :**

Les flavonoïdes ont des sous-groupes caractérisés à contenant deux ou plusieurs cycles aromatiques existent sous forme libre dite aglycone ou sous forme d’hétérosides, chacun Portant une ou plusieurs groupes hydroxyles phénoliques et reliées par un pont carboné (HELLER et FORKMANN ; 1993),, qui sont Quasiment universels chez les plantes vasculaires. Ils constituent des pigments responsables des colorations jaune, orange, et rouge de différents organes végétaux (Ghedira, K ; 2005).

Les principales classes des flavonoïdes sont : les flavonols les flavones, les flavanones, les flavan-3-ols, les isoflavones et les anthocyanes (Sadasivam, S et Thayumanavan, B ; 2003).

### **2-2-3- Les Tanins :**

Les tanins sont des substances polyphénoliques de structures variées, ayant en commun la propriété de tanner la peau, c'est-à-dire de rendre imputrescible .On distingue: les tanins hydrolysables et les tanins condensés (Roux, D. et Catier, O ; 2007).

#### **2-2-3-1- Les tanins condensés :**

Polymères d'unités flavonoïdes reliées par des liaisons fortes de carbone, non hydrolysable mais peuvent être oxydées par les acides forts libérant des anthocyanidines (HOPKINS ; 2003).

#### **2-2-3-2- Les tanins hydrolysables :**

Polymères à base de glucose dont un radical hydroxyle forme une liaison d'ester avec l'acide gallique. (HOPKINS ; 2003).

Les plantes riches en tanins sont utilisées pour retendre les tissus souples et pour réparer les tissus endommagés par un eczéma ou une brûlure, elles rendent les selles plus liquides, facilitant ainsi le transit intestinal. (ISERIN et al., 2001).

### **2-3- Biosynthèse de polyphénols :**

Les polyphénols sont synthétisés par de deux voies biosynthétiques :

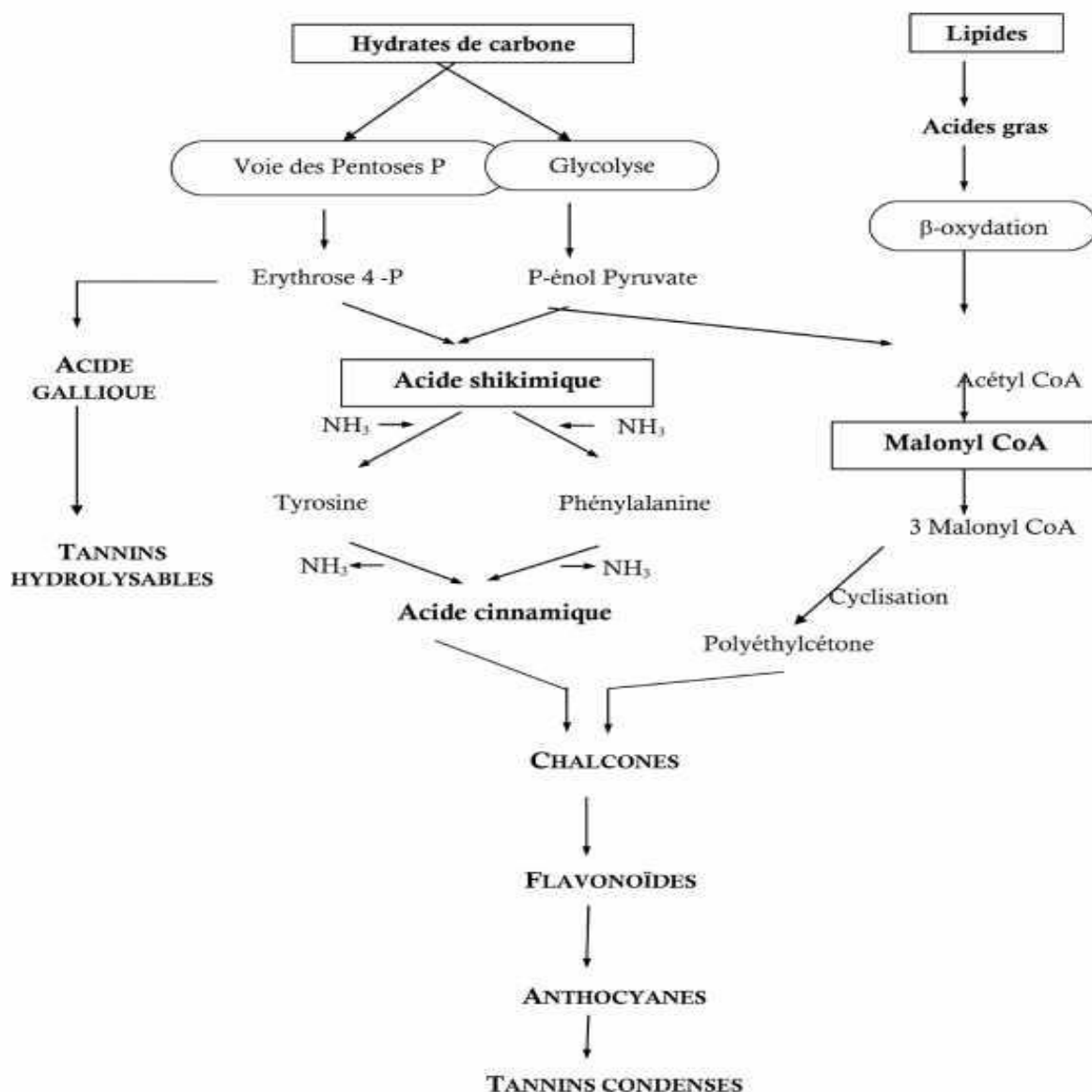
#### **2-3-1- La voie de l'acides shikimique :**

La voie de l'acide shikimique est la voie la plus importante pour la biosynthèse des composés aromatiques dans les plantes et les micro-organismes, y compris les acides aminés aromatiques : la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane. Ce sont des métabolites primaires qui servent de précurseurs pour de nombreux de produits naturels (secondaire) tels que les flavonoïdes, les acides phénoliques, les coumarines, les alcaloïdes... (Ghasemzadeh, A. et Ghasemzadeh, N ; 2011) .donc l'acide shikimique, qui conduit après transamination et désamination, aux acides cinnamiques et à leurs nombreux dérivés tels que les acides benzoïques ou les phénols simples (Knaggs ; 2003).

Dans cette voie, les hydrates de carbones produisent lors de leur dégradation par la voie des pentoses-P et la glycolyse, l'érythrose 4-P et le phosphoénol pyruvate respectivement. Ces derniers sont à l'origine des composés phénoliques C6-C1 formant les tannins hydrolysables et de la chalcone qui est la molécule de base de tous les flavonoïdes et tannins condensés (Dewick ; 1995).

### 2-3-2- La voie de l'acide malonique / l'acétate :

La glycolyse et la  $\beta$ -oxydation aboutissent à la formation de l'acétyl CoA donnant le malonate. C'est à travers cette voie que s'effectue la cyclisation des chaînes polycétoniques, obtenues par condensation répétée d'unités « Acétate » qui se fait par carboxylation de l'acétyl-CoA. Cette réaction est catalysée par l'enzyme acétyl-CoA carboxylase ( AKROUM S ;2010 ) .



**Fig 13 : Représentation des voies de biosynthèse des polyphénols.**

( AKROUM S ;2010 )

## 2-4- Effets biologiques des polyphénols:

Les polyphénols sont associés à de nombreux processus physiologiques dans la qualité alimentaire, impliqués lorsque la plante est soumise à des blessures mécaniques. La capacité d'une espèce végétale à résister à l'attaque des insectes et des microorganismes est souvent corrélée avec la teneur en composés phénoliques (Bahorun ; 1997).

Ces composés montrent des activités antioxydantes (Gomez-Caravaca *et al* ; 2006 , Xiuzhen *et al* ; 2010) et d'autres activités .

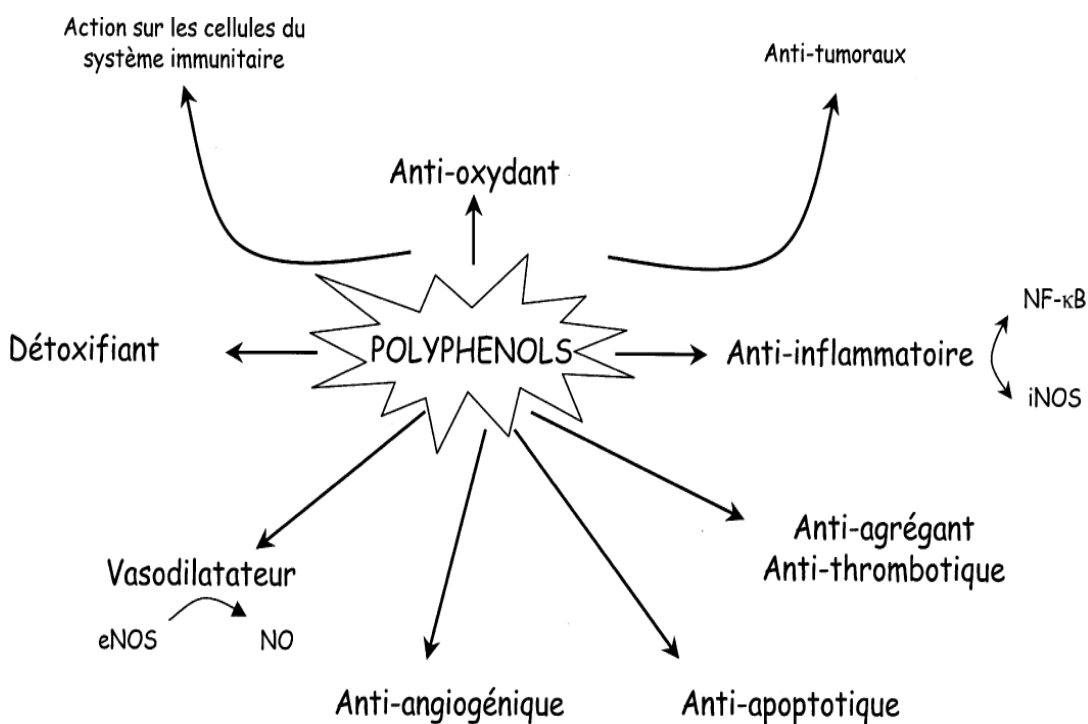


Fig 14 : Effets biologiques des polyphénols (Martin et Andriantsitohaina ; 2002).

## 2-5- Flavonoïdes :

### 2-5-1- Définition :

Les flavonoïdes sont des métabolites secondaires des plantes qui appartiennent à la famille des polyphénols qui compte presque 8000 composés polyphénoliques naturels (Stalikas ; 2007). Ce sont des pigments quasi universels des végétaux presque toujours hydrosolubles. (Pietta ; 2000 , Ghedira ; 2005), Ils sont responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles assurant ainsi la protection des tissus contre les agressions des ultraviolets ( Rajnerayanama et al ; 2001),

ce composés avec les caroténoïdes donnent leur couleur aux fleurs, fruit et feuilles (Jean- François et al ; 2009, 2012).

On les trouve dans les vacuoles des cellules à l'état d'hétérosides ou constituants des plastes particuliers les chromoplastes (R. Merghem, Bahaeddine ; 2009).

### 2-5-2- Distribution et Localisation des flavonoïdes dans les plantes :

L'organisme humain ne synthétise pas de flavonoïdes mais, de manière générale, elles sont largement rencontrées dans le règne végétal. Nous retrouvons les flavonoïdes dans notre alimentation quotidienne (Manach, C et al ; 2004, Scalbert, A et al ; 2000, Aherne et al ; 2002).

Les flavonoïdes sont des métabolites secondaires des plantes. Ces molécules ont été identifiées dans presque toutes les parties de la plante : les feuilles, les racines, les tiges, les fleurs, les graines et l'écorce.

Les flavonoïdes sont trouvés dans les fruits, les légumes, les noix, les herbes, les épices, aussi bien que dans le thé et le vin rouge. Ils sont consommés régulièrement avec l'alimentation humaine qui nous apporte environ 75 mg de flavonoïdes par jour. En effet, le thé, les agrumes, les pommes, l'huile d'olive, les oignons, le cacao et plusieurs autres fruits et légumes sont très riches en flavonoïdes, les flavanols et les flavonols y seraient les plus abondants (Schewe et Sies ; 2003). Quelques plantes riches en flavonoïdes : Les flavonoïdes sont surtout abondants et Diversifiés chez les plantes supérieures, particulièrement dans certaines familles : Apiacées, Astéracées, Fabacées, Polygonacées et Rutacées. Présent dans tous les organes aériens, ils ont une teneur maximale dans les organes jeunes (feuilles et boutons floraux) (Abderrazak Marouf et Joël Reynaud ; 2007).

### 2-5-3- Structure chimique et classification des flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont des phénylbenzo-pyrones (phénylchromones). Leur structure Moléculaire, C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> (Heim et al., 2002), Deux cycles aromatiques (A et B) sont liés par une chaîne de 3 carbones formant un hétérocycle oxygéné (C) (Macheix *et al* ; 2006, De Rijke et al ; 2006).

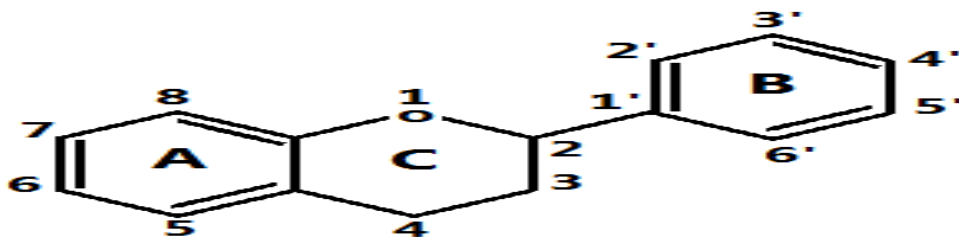


Fig 15 : Structure générale des flavonoïdes (Heim et al ; 2002).

Leur cycle A est synthétisé par la condensation de 3 molécules du malonyl-coenzyme A, issue du métabolisme du glucose. Les cycles B et C ont comme précurseur immédiat l'acide cinnamique qui est formé par la voie de l'acide shikimique. Ce dernier, lui-même, dérivé du métabolisme du glucose plus de 6500 flavonoïdes ont été identifiés à partir de sources végétales (Harborne et Williams ; 2000, Boumendjel et al ; 2002 ).

Flavones					Hétérosides				
Génines					Hétérosides				
Apigénine	OH	-	OH	OH	R = néohespéridoside (Glc-Rha) : Apigénine-7-néohespéridoside				
Lutéoline	OH	-	OH	-					
Flavonols					Hétérosides				
Génines					Hétérosides				
Quercétine	OH	OH	OH	OH	R = rhamnose : Quercitroside				
Kaempférol	OH	OH	-	OH					
Myricétine	OH	OH	OH	OH					
Flavanones					Hétérosides				
Génines					Hétérosides				
Naringénine	OH	OH	OH	R = néohespéridoside : Naringine					

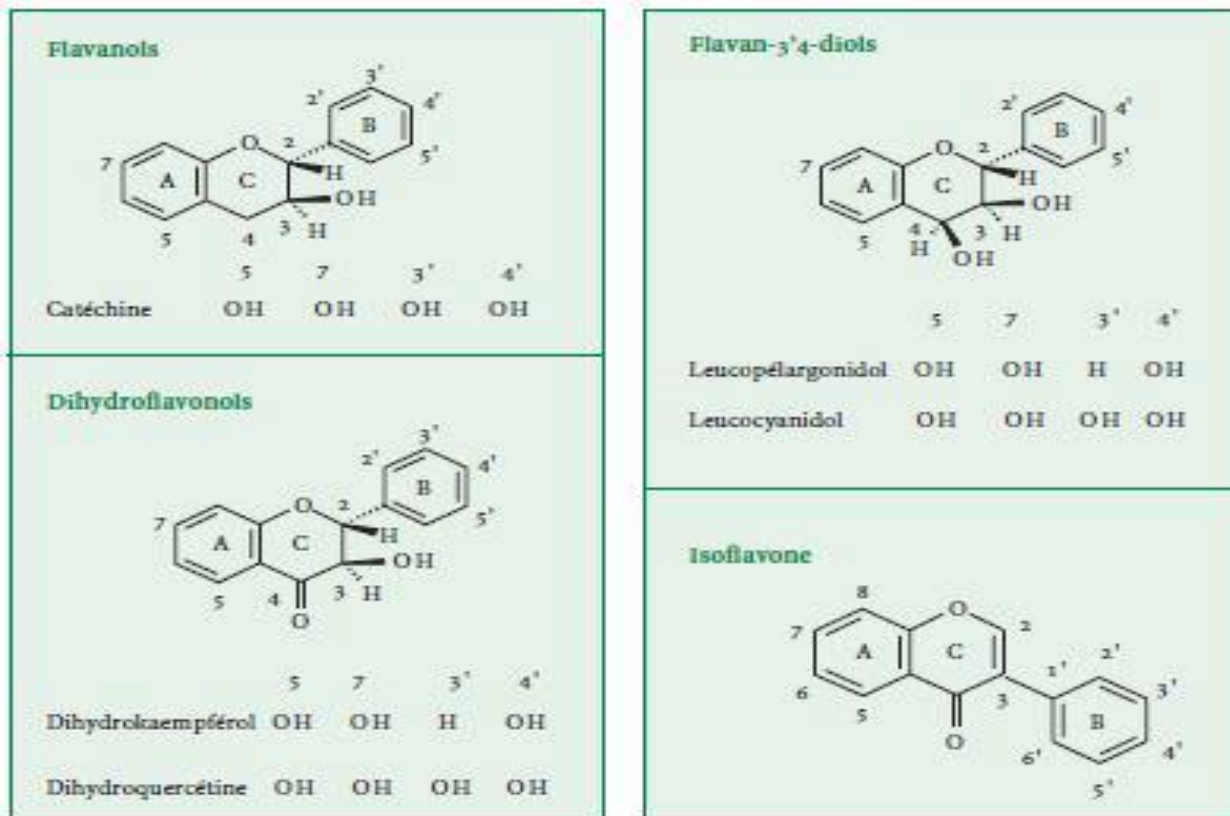


Fig. 16: Différents types structuraux de flavonoïdes. (Birt et al ;2001 , Havsteen ; 2002)

Les flavonoïdes se répartissent en quinze familles de composés, dont les plus importantes sont les suivantes : flavones, flavonols, flavanones, flavanonols, isoflavones, isoflavanones, chalcones, aurones et anthocyanes (Harborne et Williams ;2000 , Kuresh et al ;2002 , Bruneton ; 2009).

### 2-5-3-1- Les 4 oxo –flavonoïdes:

#### A-Les flavones :

Les flavones présentent une double liaison en position 2-3 et le noyau aromatique b est fixé en position 2 (Fig.11) . De manière générale, les flavones sont présentes sous forme de 7-o- glycosides. Moins répandues dans les fruits et légumes que les flavonols, les flavones sont principalement présentes sous forme de glycosides lutéoline et d'apigénine. Les sources principales de flavones sont le persil (240 à 1850mg / kg pf) et le céleri (20 à 120 mg d'apigénine /kg pf) (Manach et al ; 2004) .

## **B - Flavonols :**

Les flavonols sont caractérisés par la présence d'une double liaison en position 2-3 et d'un groupement hydroxyle en C3. Elles sont les flavonoïdes les plus répandus dans le règne végétal, leur couleur varie du blanc au jaune, elles sont essentiellement représentées par la quercétine, le kaempférol et la myricétine. Les flavonols qui s'accumulent dans les tissus végétaux sont presque toujours sous la forme conjugués glycosylés (Fraga, C. G ; 2009), Des flavonols comme la quercétine, qui est cependant particulièrement abondante dans l'oignon et dans les pommes (Delazar et al ; 2010).

## **C-Flavanones :**

Ces molécules sont caractérisées par l'absence de double liaison en 2, 3 et par la présence d'un centre d'asymétrie en position 2. Chez les flavanones naturelles, le carbone 2 est normalement de configuration S. Elles existent sous forme libre ou sous forme glycosylée (Portet, B ; 2007). Le plus souvent, les flavanones existent sous forme glycosylée en position 7, comme L'héspéridine, qui est retrouvée dans le citron, l'orange douce et la mandarine, et les néohesperidosides responsables du goût amer du pamplemousse et de l'orange (Tomas-Barberan et al ; 2000 )

## **D -isoflavones :**

Les isoflavones sont considérées comme des dérivés des flavones, elles représentent une sous-classe importante et très distinctive des flavonoïdes (BOUHEROUM, M ; 2007). Contrairement à la plupart des autres flavonoïdes, les isoflavones sont caractérisées par la présence d'un cycle B fixé à C3 plutôt que la position C2 (**figure 16**). Ils ont une distribution très limitée dans le règne végétal (Fraga, C. G ; 2009).

Le soja et ses produits dérivés sont les sources principales dans l'alimentation humaine. Leur apport alimentaire est donc traditionnellement faible dans le monde occidental (mais les habitudes alimentaires évoluent) (Xin et al ; 2012).

## **2 -5 -3-2- Les chalcones et aurones :**

Les chalcones sont différentes des autres types de flavonoïdes. De par l'ouverture du noyau pyranique central, elles sont constituées par deux unités aromatiques reliées par une chaîne tricarbonée, cétonique, Acide gras poly-insaturée. Le noyau B est assez fréquemment non substitué, alors que les substitutions sur le cycle A sont le plus souvent identiques à celles des autres flavonoïdes. (NKHILI E ; 2009).

Les aurones sont caractérisées par une structure de 2-benzylidène coumaranone. Pour ces deux types de molécules, la numérotation des positions est différente des autres flavonoïdes décrits précédemment (MARFAK A ; 2003, Bruneton ; 1999).



### **2- 5-3-3- Les flavanols et pronthocynadines :**

#### **A -Les flavanols ou flavane-3-ols :**

Cette classe regroupe les diverses catéchines (catéchine, épicatechine, épicatechine gallate, gallocatéchine gallate, gallocatéchine) ainsi que les proanthocyanidines. Ces molécules présentent un groupe OH en position 3 (Manach *et al* ; 2004) . Les flavan-3-ols sont très abondant dans les fruits comme les abricots, les cerises, les raisins,... etc (Fraga, C. G ; 2009 ) ,mais la source la plus riche de flavanols au sein de l'alimentation humaine est certainement le thé. Ce dernier contient principalement de la (-)-épicatechine, de la (-)-épigallocatechin-3-O-gallate et de la (-)-épigallocatechine (Del Rio et al ; 2010).

#### **B-Les pronthocynadines :**

Se forment par polymérisation des monomères des flavonls lors de réactions d'auto-oxydation ou le plus souvent sous l'action d'une enzyme, le polyphénol oxydase (Manache et al ; 2005).

La polymérisation se fait entre les molécules de (+)- catéchine et (-)-épicatechine par des liaisons C4-C8 ou C4-C6 pour les proanthocyanidines de type b. Les pronthocyanidines de type a ont en plus une liaison C2-O-C7. Ces polymères peuvent contenir jusqu'à plus de 50 unités. Les pro anthocyanidines uniquement constituées d'unités ( épi) catéchines sont appelés procyanidines et sont les plus répandues .Les pro anthocyanidines contenant l'épigallocatechine sont appelées prodelphinidines et sont plus rares .Elle sont responsables de l'amertume du chocolat et de l'astringence de certains fruits comme le raisin , les pêches, les kakis ou les pommes par complexation avec les protéines salivaires .Elle sont également présentes dans des boissons comme le vin , le cidre , le thé et la bière ( Manach et al ; 2005) .

### **2-5-3-4- Anthocyanes :**

Les anthocyanes (en grec Anthos signifie fleur, et kyanos signifie bleu) sont des pigments hydrosolubles présents dans la plupart des espèces (Kong et al ; 2003). Ces pigments sont desdérivés du cation 2-phénylbenzopyrylium plus communément appelé cation flavylum Ils sont accumulés dans les vacuoles cellulaires (Kerio et al ; 2012). et ils sont responsable des couleurs rouges, violettes et bleues dans les fruits,

les légumes, les fleurs et les graines, mais aussi jouent un rôle important dans la physiologie végétale comme attracteurs des insectes dans la dispersion des graines (Shipp et al ; 2010).

Les anthocyanes sont stabilisés dans les plantes par des interactions avec des acides aminés, des tanins, des 4-oxo-flavonoïdes (Vierling, E ; 2008).

## **2-6- Biosynthèses des flavonoïdes:**

Les flavonoïdes résultent de la condensation de 3 groupements acétates (fournis sous forme d'acétyl Co A) avec l'acide 4' (hydroxy) cinnamoyl – CoA ; Cette condensation conduit à la formation de 2 noyaux benzéniques –A et B- réunis par une chaîne de 3 atomes de carbones (hétérocycle C). La chalcone synthase ou flavone synthase (2<sup>ème</sup> enzyme clé de ce métabolisme) est un complexe multi – enzymatique comprenant trois sites, chacun d'eux assurant successivement l'addition des unités malonates, l'accepteur est l'acide p-(OH) cinnamique ou l'acide caféique.

Les flavonoïdes sont synthétisés au niveau des chloroplastes à partir de cinnamoyl – C oA (provenant du réticulum endoplasmique). Certaines molécules flavoniques quittent les chloroplastes et s'accumulent dans les vacuoles (anthocynes).

Selon le degré d'oxydation de l'hétérocycle formé en général par condensation avec un OH phénolique du noyau A et la chaîne latérale de l'acide cinnamique, on distingue un grand nombre de variétés de flavonoïdes.

Leurs différentes modalités de synthèse à partir des chalcones (hydroxylation des noyaux aromatiques, méthylation, degré d'oxydation de la chaîne médiane) sont encore parfaitement connues la formation des isoflavonoïdes résulte d'une transposition secondaire du noyau aromatique (Merghem R ; 2009).

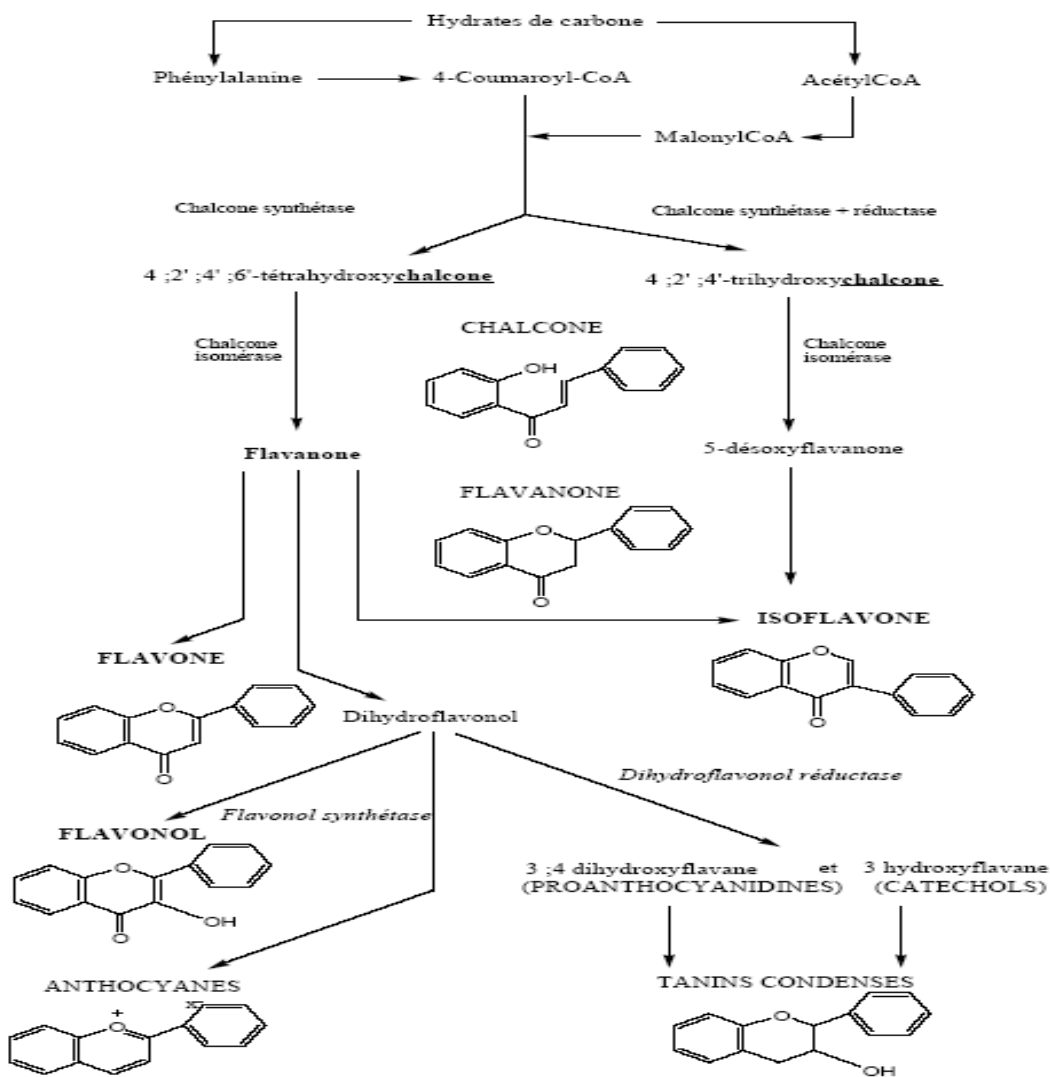


Fig 17: Voie de biosynthèse des flavonoïdes (Milane ; 2004).

## 2-7- Pharmacocinétique des flavonoïdes :

### 2-7-1. Biodisponibilité :

Cette biodisponibilité dépend de trois essentiels : La capacité de transport à travers la bordure en brosse des anthérocytes, l'intensité de la sécrétion intestinal des flavonoïdes conjugués vers la lumière intestinale et vers le sang et de la capacité de la sécrétion biliaire.

Les flavonoïdes présentent une faible biodisponibilité avec une élimination lente qui diffère d'un flavonoïde à l'autre (Stoclet ; 2011) . En prenant comme exemple, la quercétine, le principal flavonoïde consommé par l'homme dans ses aliments (persil, oignon, myrtilles, cerises) (Remesy et al ; 1996), après 174 min, un temps de demi-vie d'absorption de 52 min, de distribution de 228 min et d'élimination de 1008 min (Elicoh-Middleton et al ; 2000). In vitro, le pouvoir antioxydant de nombreux flavonoïdes est supérieur à celui de la vitamine C et de la vitamine E (Elicoh-Middleton et al ; 2000).

### **2-7-2- Absorption intestinale :**

Les *flavonoïdes* sont présents dans notre alimentation sous plusieurs formes. Cette particularité va leur conférer des métabolismes différents. Les formes libres (aglycones) peuvent être directement absorbées au niveau de l'intestin grêle (Hollman and Katan ; 1998) tandis que les formes glycosylées doivent être hydrolysées, sous l'influence des glycosidases, par la flore intestinale au niveau du côlon avant d'être absorbées (Manach et al ; 1995 , Manach et al ; 2004).

Cependant les formes libres issues de cette hydrolyse peuvent également être dégradées par la microflore en acide phénolique, lui même absorbé ou éliminé via les fèces . ( Williams et al ; 2004 ).

### **2-7-3 – Métabolisme :**

Les principaux sites de métabolisme sont la flore intestinale et le foie (Haslam ; 1998). Les métabolites, glucuro - et sulfoconjugués des flavonoïdes absorbés sont éliminés principalement par la bile, l'excrétion urinaire ne représentant que 3 à 6 % de l'élimination totale (Haslam ; 1998, Milane ; 2004). En effet, les flavonoïdes sont transformés, dans l'entérocyte, en flavonoïdes conjugués par méthylation, sulfatation, glucuronidation (Crespy et al ; 2004 ). Une partie de ces flavonoïdes est déversée dans le sang tandis qu'une autre est destinée vers la lumière intestinale ce qui constitue l'un des mécanismes de contrôle de l'absorption intestinale de ces substances phénoliques (Gee et al ;2000 , Crespy et al ; 2004 ).

Dans le sang , les flavonoïdes ne sont pas présents sous leur forme native car ils ont été transformés , à cause de leur transformation au niveau du foie et de la cellule intestinale . La fraction des flavonoïdes conjugués destinée finalement vers les tissus pourrait avoir un effet biologique potentiel ou serait éliminée dans les urines. Cependant , d'autres flavonoïdes conjugués pourraient être déversés dans l'intestin via la bile et y être hydrolysés par les enzymes de la flore intestinale libérant ainsi de nouveaux aglycones en constituant probablement un recyclage entérohépatique des flavonoïdes qui permet le maintien d'une concentration non négligeable dans le sang (Manach et al ; 1995 ; Rechner et al ;2000).

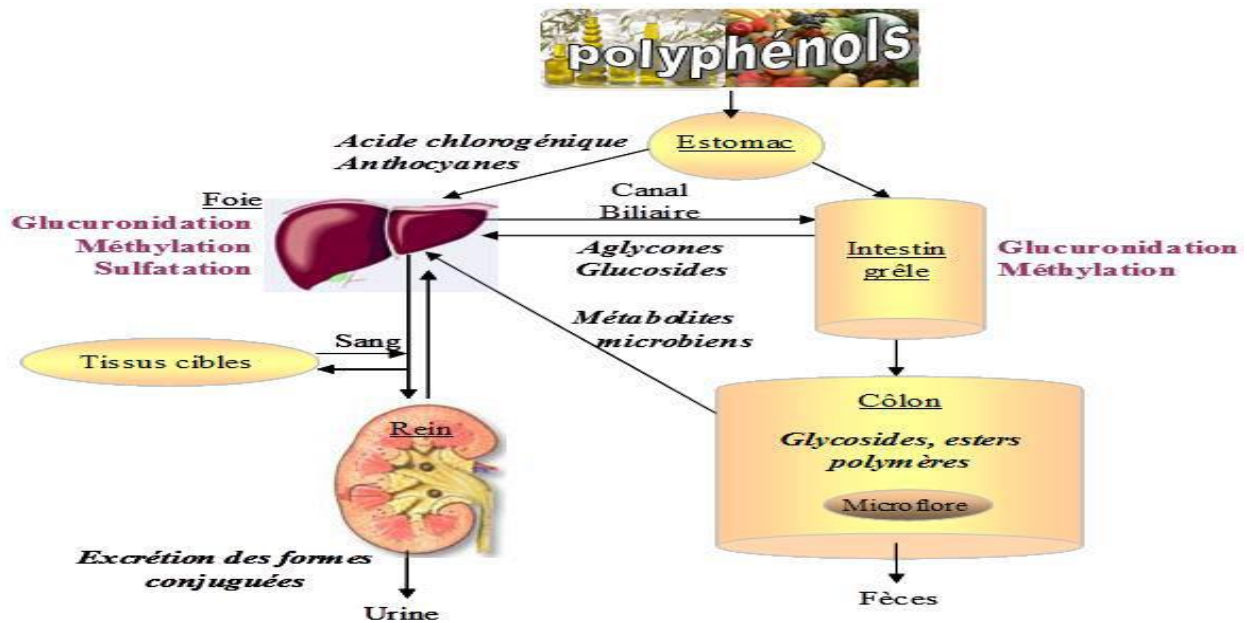


Fig 18 : Schéma général de biodisponibilité des polyphénols .(Manach et al ; 2006)

## 2-8- Propriétés physico-chimiques des Flavonoïdes :

### 2-8- 1 - Les Solubilité des flavonoïdes:

Les différences structurales au sein d'une même famille sont tellement importantes qu'il est difficile d'estimer la solubilité d'un composé dans un solvant. Toutefois, la solubilité des flavonoïdes dans l'eau et dans des solvants très apolaires est faible et dépendante du Ph (Abou El Hassan et al;2000).

En effet, à un pH 1,5, la solubilité de l'hesperitine et de la naringénine est respectivement de 6 et de 25 mg/L, alors qu'à un pH 8 la solubilité est quatre fois plus élevée.

D'autre part, la solubilité de la rutine, de la naringine et de la quercétine dans l'eau à 20°C est respectivement de l'ordre de 125 mg/L, 0,5 g/L et < 10 mg/L (Calias, P et al;1996 ).

Benavente-Garcia *et al.* (2001) ont évalué la solubilité de la néohespéridine dihydrochalcone dans différents mélanges eau/éthanol.

La solubilité de ce composé à 20°C dans l'eau, l'éthanol et le mélange eau/éthanol (1/1) est respectivement de 0,4 g/L, 12 g/L et 123 g/L. L'étude de la solubilité dans les solvants organiques a été pas ou peu étudiée la faible solubilité des flavonoïdes dans les phases aqueuses et lipophiles laisse leurs incorporations dans les formulations pharmaceutiques et alimentaires difficiles. Toutefois, la métabolisation (hydrolyse de la partie glycosylée, sulfatation, glucuronisation) de ces composés par les cellules de l'intestin permet leur absorption par l'organisme (Walle, T., 2004).

## **2-8-2. Absorption des rayonnements UV :**

L'action des flavonoïdes dans les plantes résulte en partie de leur effet filtre et de leur forte absorption dans le domaine UV du spectre (Harborne et al; 2000, Kong et al ; 2003). Les spectres UV des flavonoïdes exhibent deux bandes d'absorption principales dans la région 240-400 nm. La bande I (300-395 nm) est considérée comme étant associée à l'absorption de la partie cinnamoyle (noyau B) du flavonoïde et la bande II (240-280 nm) à celle de la partie benzoyle (Markham et al ; 1982).

## **2-8-3- Les Stabilité des flavonoïdes:**

Les paramètres qui peuvent agir sur la stabilité des flavonoïdes sont la lumière, le pH, la température, la nature du solvant, la présence d'enzyme, d'ion métallique ou non et d'oxydant. Ainsi, une élévation de la température et du pH, la présence d'ions métalliques favorisent la dégradation des flavonoïdes. En effet, la stabilité est plus faible à des pH basiques en raison d'une augmentation de l'oxydation de ces molécules due soit à une déprotonation de ces composés (diminution du potentiel d'oxydation), soit à une stabilisation de l'oxydant (anion superoxyde).

La nature du solvant affecte le mécanisme de dégradation des flavonoïdes. En effet, lors de l'étude de la dégradation de la quercétine par le DPPH (1- diphenyl-2-picrylhydraxyl), Fargeix, D'(2000) a observé la formation de produits différents en milieu protique et aprotique. De même, Tommasini *et al.* (2004) ont rapporté, lors de l'étude de la photostabilité du 3-hydroxyflavone, des voies de dégradation différentes selon la nature du solvant avec une amélioration de la stabilité en présence de cyclodextrines.

## **2-8-4. La Dosage :**

Les méthodes de dosage classiques sont le plus souvent, colorimétriques ou ectrophotométriques. L' HPLC offre maintenant la possibilité d'une estimation rapide et précise de tous les flavonoïdes (Bruneton ;1999).

## **2- 9- Extraction de flavonoïde :**

L'extraction de principes actifs à haute valeur ajoutée à partir de la matière végétale, notamment le cas des polyphénols, qui suscitent actuellement beaucoup d'intérêt grâce à leur pouvoir antioxydant, est une étape très importante dans l'isolement aussi bien que dans l'identification des composés phénoliques. En conséquence, beaucoup d'auteurs ont étudié l'influence de différentes conditions d'extraction sur les rendements d'extraction de composés phénoliques de source végétale (C. Bonnaillie et al ; 2012 ,S. Jokićet al;2010 )Tous les flavonoïdes n'ont pas la même propriété de solubilité car certains flavonoïdes sont solubles dans l'eau et l'alcool alors que d'autres ont des propriétés hydrosolubles extrêmement faible (Bruneton, 1999) de ce fait le principe utilisé pour l'extraction des flavonoïdes est basé sur le degré de solubilité des flavonoïdes

dans les solvants organiques. Il note également que les flavonoïdes lipophiles des feuilles sont directement extraits par des solvants comme le dichlorométhane. Les Hétérosides sont extraits le plus souvent à chaud avec de l'acétone ou des alcools comme l'éthanol ou le méthanol. Donc la meilleure technique d'extraction de polyphénols totaux, de flavonoïdes et de tanins condensés d'artichaut, nous avons utilisé deux méthodes d'extraction à savoir la décoction et la macération et quatre solvants (eau, méthanol, éthanol et acétone. Toute fois l'eau et le méthanol restent les meilleurs solvants d'extraction. L'éthanol et l'acétone sont préférables pour l'extraction de ces biomolécules. En revanche, la décoction aqueuse est plus performante pour l'extraction des tanins. (MAHMOUDI Souhila et al ; 2013

### Le mode d'action d'Extraies :

Comme exemple

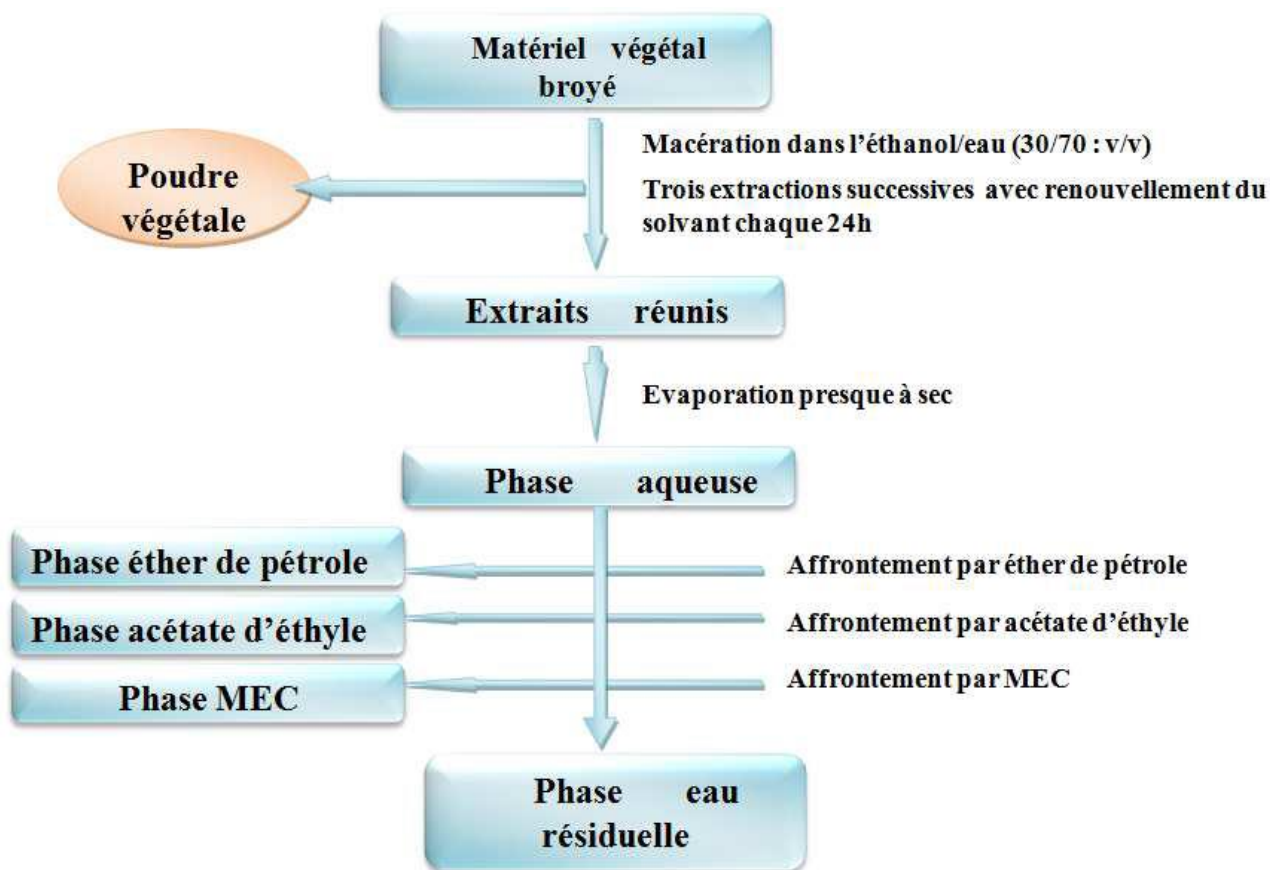


Fig 19: Protocole d'extraction des flavonoïdes (Merghem *et al* ; 1995).

## **Chapitre III :**

# **Les effets Protecteurs des Plantes Médicinales**



## 1-Activité pharmacologie de flavonoïde:

### 1-1-Activité antioxydantes et antiradicalaires de flavonoïde :

Ces dernières années, une importance particulière a été accordée aux propriétés antioxydantes des flavonoïdes qui sont attribuées à :

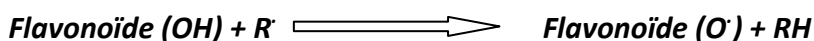
- (1) leur capacité de piéger directement les RL .
- (2) de chélater les ions métalliques impliqués dans la production des ROS *via* les réactions de Fenton et Haber-Weiss,
- (3) d'inhiber quelques enzymes en particulier les oxydases,
- (4) d'activer les enzymes antioxydantes
- (5) de réduire les radicaux  $\alpha$ -tocophéryl (Cotelle ; 2001, Lin et Weng ; 2006 , Heim *et al* ;2002).

#### 1-1-1- Piégeage direct de radicaux libres :

Les flavonoïdes sont des composés avec une activité anti-oxydante prononcée

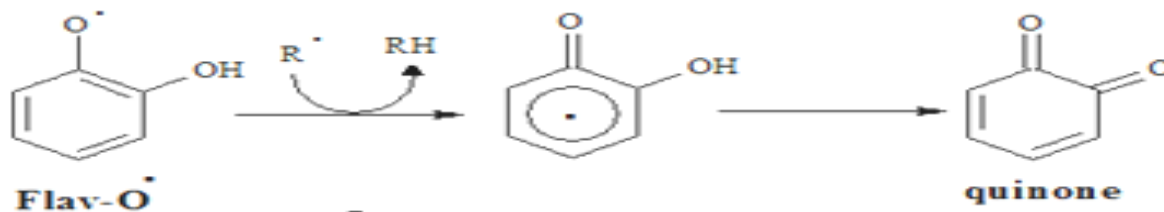
(Hodek *et al* ;2002),et leur capacité à piéger les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène, le processus est radicalaire (Sökmen1 *et al* ;2012) , les flavonoïdes (Flav-OH) sont thermo dynamiquement (Densiov *et Afanas'ev* ; 2005) est de bons capteurs de :  $\cdot OH$ ,  $\cdot O_2^-$ ,  $RO_2$  (Gardès *et al* ; 2003 ,Milane ; 2004)

Le piégeage des radicaux libre se fait selon la réaction : (Cao *et al* ;1997 , Marfak ; 2003) (Nijveldt *et al* ;2001 , Rice-Evans *et Miller*, 1996).



Où  $R\cdot$  représente l'anion superoxyde, le peroxyde, l'alkoxyde et l'hydroxyle.

Le radical flavonoxy ( $FL-O\cdot$ ) peut réagir avec un autre radical pour former une structure quinone stable . (McCord ; 1995).



**Fig 20 : Piégeage des ROS (R<sup>•</sup>) par les flavonoïdes.**

(McCord ; 1995).

Cette réaction est responsable d'un effet prooxydant indésirable des flavonoïdes. Nous

Constatons que la capacité des flavonoïdes d'agir comme antioxydants dépend non seulement

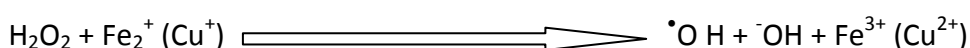
du potentiel redox du couple Fl-O• / Fl-OH mais aussi de la réactivité du radical flavonoxy (Marfak ; 2003, Rice-Evans ; 2001).

Les flavonoïdes en général et les flavan-3-ols en particulier sont de bons piègeurs des radicaux libres (Fraga, C. G ; 2007).

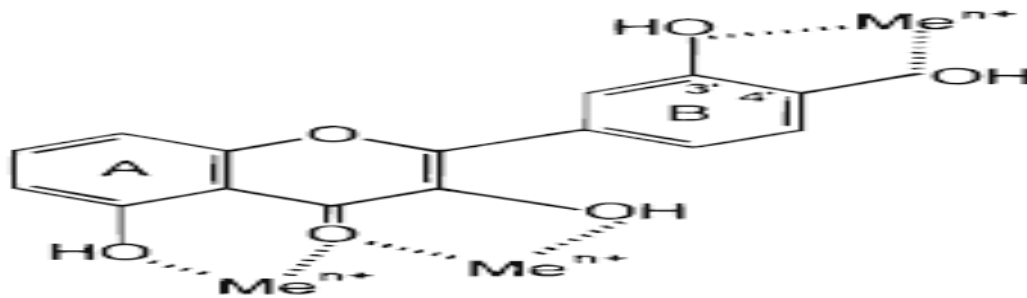
A cause la présence de 3',4'-dihydroxy et la présence du groupe *o* dihydroxy (structure des catéchol) sur le noyau aromatique B; ils possèdent la propriété de donneur d'électrons. En outre, la présence du 3-OH du cycle C est également bénéfique pour L'activité antioxydante des flavonoïdes. La présence de la double liaison C2-C3 conjugué avec le groupe 4-céto est responsable de la délocalisation des électrons du noyau B, ce qui a amélioré encore l'activité antiradicalaire ( Amic et al ; 2003, Khazai et al ; 2011)

### 1-1-2- Chélation des ions métalliques :

Les ions du fer (Fe<sup>2+</sup>) et du cuivre (Cu<sup>2+</sup>) sont essentiels pour certaines fonctions physiologiques. Ils peuvent être, soit des constituants des hémoprotéines, soit des cofacteurs des différentes enzymes du système de défense antioxydant (par exemple, Fe pour la catalase, Cu pour la ceruloplasmine, Cu et Zn pour la superoxyde dismutase) (Cottelle., 2001).. peuvent être à l'origine de la production de radicaux hydroxyles , très réactifs à partir de l'espèce moins réactive H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Delattre et al ; 2005 , Boudon ,c ; 2001 ) lors de la réaction de Fenton : ( Pietta P.G ; 2000, Heim et al ;2002 )



Les études menées par Van Acker et ses collaborateurs (1996) sur la chélation du fer par certains flavonoïdes, ont pu ressortir les sites potentiels pour la chélation des ions métalliques (**Fig : 21**); (1) un noyau catéchol sur le cycle B, (2) les groupes 3-hydroxyle et 4-oxo du cycle C, et (3) les groupes 4-oxo et 5-hydroxyle entre les cycles A et C (Pietta, 2000 ; Heim *et al* ; 2002).



**Fig 21: Flavonoïdes et leurs sites proposés pour la chélation des ions métalliques (D'après Pietta ; 2000).**

### 1-1-3- Inhibition enzymatique :

Les phénomènes d'interaction polyphénols-protéines ont été largement étudiés *in vitro*,

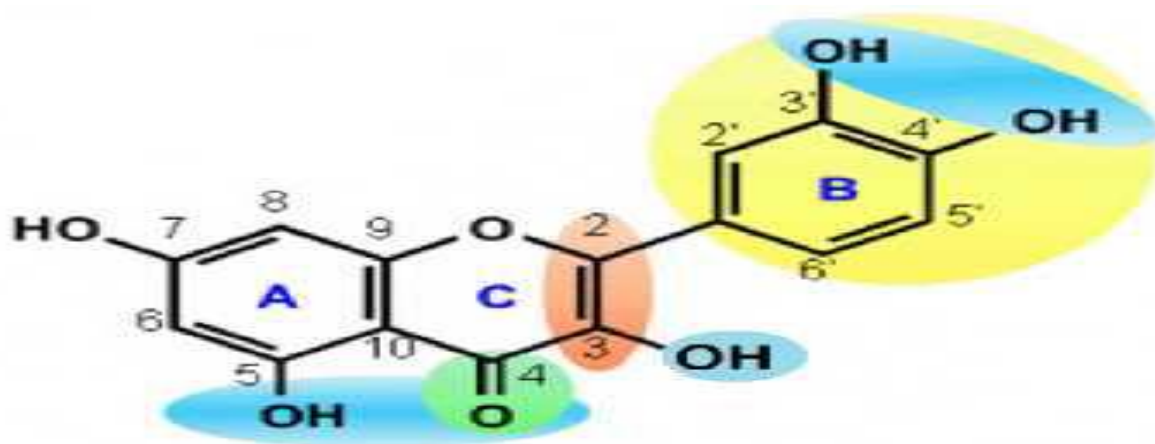
Particulièrement dans le cas des flavonoïdes : inhibition d'une grande variété d'enzymes (Haslam E ; 1996 , Havsteen ; 2002) génératrices du O<sub>2</sub><sup>•-</sup> et d'autres ROS, comme la xanthine oxydase, la protéine kinase C, monooxygénase microsomal, et la glutathion S-Transferase. (Pietta ;2000 , Densiov et Afanas'ev ;2005 ) , la phospholipase A2 (Gil et al ; 1994 , Kim et al ; 2001 ) et des enzymes de l'inflammation : la cyclo-oxygénase (Havsteen ;2002 , Laughton et al ; 1991) et la lipo-oxygénase (Redrejo-Rodriguez et al ; 2004 , Sadik et al ; 2003 , Yeon et al ; 2001). Les flavonoïdes ayant une moitié catéchol sur le cycle B inhibent la succinoxidase mitochondriale et la NADH oxydase (Pietta P. G ; 2000 , Densiov et al ; 2005)

L'inhibition de la production des ROS par les polyphénols, particulièrement les flavonoïdes, peut procéder directement par formation de complexe inhibiteur-enzyme et/ou par piégeage directe des ROS. (Dangles O, Dufour C ; 2006 ,2008)

### 1-2- Relation structure – activité antioxydant de flavonoïde :

De nombreuses études ont mis en évidence l'existence de relations structure –activité (RAS) dans le cas des flavonoïdes. Ainsi, il a été montré que les activités des flavonoïdes et de leurs métabolites dépendent essentiellement du nombre et de la position de leurs groupements fonctionnels. Les éléments structuraux nécessaires à l'obtention d'une activité antioxydant optimale ont pu être établies par plusieurs auteurs

(wolfe et Liu ; 2008 ; Mercader et al ; 2007 ; Khlebnikou ; 2007 ; Sroka et al ; 2005, Afanas et al ; 2001 , Van Acker et al ; 1996) et sont présentes dans (le fig : 22)



**Fig .22 : éléments essentiels pour l'activité antioxydant des flavonoïdes**

### **1-2-1- La présence d'une fonction catéchol sur le cycle B :**

La configuration des hydroxyles du noyau B est le paramètre structural le plus significatif de l'activité antioxydante. Les radicaux phénoxy sont stabilisés par la présence d'un hydroxyle en ortho de celui qui a cédé son atome d'hydrogène. En effet, cette stabilité résulte de la délocalisation de l'électron non apparié et de la formation d'une liaison hydrogène. (Wolfe et Liu ; 2008 , Mercader et al ; 2007 , Khlebnikou ; 2007 , Sroka et al ; 2005 , Afanas et al ; 2001 , Van Acker et al ; 1996)

### **1-2-2- La présence d'un groupement hydroxyle en position 3 :**

L'hétérocycle C des flavonoïdes contribue à leur activité antioxydante lors qu'elle comporte un groupement hydroxyle en position 3. La capacité de ces molécules à piéger les radicaux dépend fortement de la présence de ce 3-OH libres. Dans le cas des flavonols, la glycosylation ou la méthylation de ce groupement conduit à une diminution importante de l'activité antioxydante (Musialik et al ; 2009 , Ma et al ; 2007 , Burda et al ; 2001).

La présence d'un groupement hydroxyle en position 5 peut aussi contribuer à l'activité antioxydante dans le cas isoflavones (Heim et al ; 2002)

### **1-2-3- La présence d'un motif énone au niveau du cycle C :**

Une double liaison entre les carbones C2 et C3 conjuguée à la fonction carbonyle en C4 permet une bonne stabilisation du radical phénoxy par délocalisation électronique (Musialik et al ; 2009) .

La présence ou l'absence de chacune de ces deux caractéristiques structurale est déterminante dans la distinction des différentes classes des flavonoïdes. Différentes études ont été menées pour comprendre leur rôle dans l'activité antioxydante de la quercétine. Et de la dihydroquercétine (tascifoline) suggère que la fonction carbonyle et la double liaison en C2-C3 permettent une meilleure activité antioxydante (Burda et al ; 2001 , Van Acker et al ; 1996)

### 1-3- Quelques Tests d'évaluation de l'activité antioxydante :

**Tableau 5 : description de quelques tests antioxydants in vitro chimiques.**

(Majhenic L; kerget M.S; et Knez Z; 2007)

Test	DPPH	ABTS ou TEAC	FRAP
Mécanismes réactionnels	Transfert d'électron majoritaire	Transfert d'électron et de proton	Transfert d'électron
Nature des molécules a testé	Hydrophile et lipophile	Hydrophile et lipophile	Hydrophile
Expression des résultats	CI50 et /ou mg ou $\mu\text{mol}$ équivalent Trolox	CI50 et /ou mg ou $\mu\text{mol}$ équivalent Trolox	mg ou $\mu\text{mol}$ équivalent $\text{Fe}^{2+}$
Avantages	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Très facile à mettre en œuvre</li> <li>- peut couteux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Très facile a mettre en œuvre</li> <li>- Cinétique de réaction rapide</li> <li>- peut couteux</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-Très facile à mettre en œuvre</li> <li>- peut couteux</li> </ul>
Inconvénients	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Encombrement stérique de molécules à hauts poids moléculaires</li> <li>- Interférences possible à 515nm</li> <li>- Forte dépendance au ph et au solvant</li> <li>- Rzdicat inexistant <i>in vivo</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Produit de dégradation antioxydant</li> <li>- Radical inexistant <i>in vivo</i></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>-PH utilisé non physiologique</li> <li>-Interférence possible à 595 nm</li> <li>-interférence avec composé possédant <math>E^{\circ} &lt; 0.77 \text{ V}</math></li> </ul>

## **1- 4- L'effet biologique de flavonoïde :**

### **1-4- 1- Propriétés antiallergiques :**

Les flavonoïdes sont également connus pour leurs effets antiallergiques. Ils agissent par inhibition des enzymes qui favorisent la libération d'histamine (Amella et al ; 1985 , Berg et Daniel ; 1988 ,Kotani et al ; 2000 ), à partir des monocytes et des basophiles : telles que l'AMP cyclique phosphodiesterase et ATPase  $Ca^{2+}$  dépendante (Marfak ; 2003) . En outre, la quercétine exerce un puissant effet inhibiteur de la libération d'histamine à partir des mastocytes (Formica et Regelson ; 1995 ).

### **1-4-2- Propriétés anti-inflammatoire :**

In vitro, plusieurs flavonoïdes sont capables de modifier le métabolisme de l'acide arachidonique plaquettaire (Delporte et al ; 2005 , Sánchez de Medina et al ;2002).c'est ainsi que la myricétine et la quercétine bloquent l'action des cyclo-oxygénase et lipoxygénase à des concentrations relativement élevées. À faible concentration, c'est la lipoxygénase qui est inhibée préférentiellement .Certains travaux suggèrent qu'ils posséderaient une bonne activité anti-inflammatoire sans les effets indésirables de type ulcérogène (Asongalem et al ; 2004 , Middleton et al ; 2000 ,Pelzer et al ; 1998 , Sánchez de Medina et al ; 2002 , Yongmoon ;2005). L'héspéridine administrée par voie sous cutanée (car inactive per os), présente une activité anti-inflammatoire significative chez le rat dont l'oedème a été induit aussi bien par la carragénine que par le dextran (Galati et al ;1994).

### **1-4 -3- Propriétés antihépatotoxiques :**

Des flavonoïdes issus de *Silybum marianum* (chardon marie) ont été utilisés depuis des siècles en médecine traditionnelle dans le traitement des affections hépatiques. Les principes actifs de l'extrait sont constitués d'un mélange complexe (constitué de composés de type flavolignane et flavanone) appelé silymarine. Testée sur un modèle expérimental animal, la silymarine a montré qu'elle exerce un effet positif sur les hépatocytes intacts et sur les cellules hépatiques endommagées irréversiblement, agissant sur la membrane cellulaire, prévenant l'entrée des substances toxiques, et qu'elle stimule la capacité régénérative des cellules hépatiques après hépatectomie partielle.

L'activité hépatoprotectrice de la silybine, principale flavolignane rencontrée dans la silymarine, a été évaluée chez des souris intoxiquée par des doses non thérapeutiques d'acétaminophène.

Ce flavonoïde s'est révélé hépatoprotecteur, mais le mécanisme d'action de cette protection n'est pas encore bien élucidé (Magliulo et al ; 1973). La quercétine, issue d'*Artemisia scoparia*, a été décrite comme possédant une activité protectrice vis-à-vis de l'hépatotoxicité du paracétamol chez le rat et la souris (Gilani et Janbaz ; 1993).

#### **1-4-4- Propriété anti-ulcérogène :**

Les flavonoïdes protégeraient la muqueuse gastrique contre les agents ulcérogènes. La quercétine exerce ses effets cytoprotecteurs grâce à un complexe impliquant la stimulation de la prostaglandine et l'inhibition de la production de leucotriènes via la production de mucus et de ses propriétés antioxydantes (Ghedria ; 2005).

#### **1-4-5- Propriété anti-cancer :**

Plusieurs études *in vitro* ont montré l'effet antiprolifératif et cytotoxique des flavonoïdes vis-à-vis de nombreuses lignées cellulaires cancéreuses ainsi qu'*in vivo*. En plus, l'effet anticancéreux des flavonoïdes observé *in vitro* a été confirmé Par plusieurs études épidémiologiques. Ainsi, il a été démontré que la consommation des flavonoïdes diminue le risque et l'incidence de plusieurs types de cancers à savoir le cancer du sein (Bosetti et al ; 2005 , Fink et al ; 2007), le cancer du poumon ( Marchand et al ; 2000), le cancer de la prostate (Knekt et al ; 2002), le cancer de l'estomac (Garcia-Closas et al ; 1999) et le cancer du rectum (Arts et al ; 2001). Ces études ont montré que les composés polyphénoliques peuvent inhiber les différents stades du cancer (initiation, promotion et progression) en déclenchant la cascade proapoptotique par augmentation de l'expression de certains composants apoptotiques.

#### **1-4-6- Effets cardiovasculaires :**

Récemment, beaucoup d'études se sont concentrées sur les effets cardiovasculaires des flavonoïdes. Les rapports épidémiologiques ont démontré que les gens peuvent avoir une incidence plus limitée en maladies du coeur, s'ils ont une ingestion diététique élevée en flavonoïdes (Xu *et al* ; 2007). Parmi les 17 flavonoïdes examinés **par Xu et ses collaborateurs (2007)**, les agents de relaxation vasculaires les plus efficaces sont l'apigénine, lutéoline, kaempferol et la génisteine. Cette relaxation est attribuée à l'action directe des flavonoïdes sur le muscle lisse vasculaire.



#### **1-4-7- Propriété antivirale :**

L'activité antivirale des flavonoïdes contre HIV peut être liée directement par leurs effets sur les enzymes responsables de son réplication (HIV-1 reverse transcriptase ou HIV-1 integrase) par ailleurs d'autres flavonoïdes montraient une activité antivirale contre le virus d'influenza, HIV-1, HIV-2 (Bylka *et al* ; 2004). Quercétine, apigénine, catéchine et hespéridine sont parmi les flavonoïdes caractérisés par leurs propriétés antivirales contre onze types de virus. Les flavonoïdes aglycones pourvus d'un groupement hydroxyle libre en C3 ont montré une bonne activité antivirale, les flavanes sont généralement plus efficaces que les flavones et les flavanones contre HIV-1 et HIV-2 (Tapas *et al* ;2008)

#### **1-4-8-propriété antibactérienne :**

Les flavonoïdes bloquent la synthèse des acides nucléiques d'*Escherichia coli*. Ils ont un pouvoir inhibiteur sur les différentes fonctions de membrane cytoplasmique en réduisant fluidité de la couche interne et externe. Ces composés ont une activité bactéricide et bactériostatique en perturbant les métabolismes énergétiques (Djabali S ; 2011)



## Conclusion

Plusieurs études ont confirmé que les RL générés par l'oxydation d'oxygène causent des déséquilibres entre la production et la destruction de ces molécules en raison de leur capacité à endommager presque tous les types de molécules dans le corps (les protéines, les graisses, les sucres, et l'ADN)

le dommage des cellules est une des principales causes de nombreuses maladies : le cancer, les cataractes, la sclérose latérale amyotrophique, le syndrome de détresse respiratoire aiguë, un œdème pulmonaire, et vieillissement accéléré. Ce qui a poussé les chercheurs à extraire des composants de plantes médicinales tels que les polyphénols.

Plusieurs études ont certifié l'efficacité de certains composants de ce dernier comme le flavonoïde pour sa capacité de piéger directement les RL, de chélater les ions métalliques impliqués dans la production des ROS *via* les réactions de Fenton et Haber-Weiss, d'inhiber quelques enzymes en particulier les oxydases, d'activer les enzymes antioxydantes et de réduire les radicaux  $\alpha$ -tocophéryl, ce qui réduit les RL à leur interval normal suivant plusieurs mécanismes et qui s'introduisent sous le mécanisme enzymatique ou non enzymatique en stabilisant les ions par le transfert d'électrons uniques et la formation de liaisons d'hydrogène par le site C3-C4. La présence ou l'absence de chacune des deux caractéristiques structurales C2-C3 et de la fonction carbonyle sont déterminante dans la distinction des différentes classes des flavonoïdes. Différentes études ont été menées pour comprendre leur rôle dans l'activité antioxydante suggèrent que la fonction carbonyle et la double liaison en C2-C3 permettent une meilleure activité antioxydante.

Enfin toutes ces recherches scientifiques ont permis une meilleure protection contre de nombreuses maladies associées au stress oxydatif.

### Résumé :

Le stress oxydant est un type d'agression des constituants de la cellule dû aux (ROS) et il y a 2 source endogène et exogène .

on Peut contrôler ces attaques à l'aide de certains antioxydants qui se sont avérés efficaces contre le stress oxydatif, y compris les flavonoïdes qui sont un composé de polyphénols ils sont extraits de plantes médicinales et ont la capacité de réduire le niveau de radicaux libres dans le corps à son interval normal ce qui protège le corps contre plusieurs maladies .

**Mot clés :** Stress oxydant, Radicaux libres, Antioxydantes, plantes Médicinales, polyphénol, Flavonoides

**Abstract :**

Oxidative stress is a type of aggression against the cells due to (ROS) and there are 2 sources: endogenous and exogenous .

We can control these attacks with certain antioxidants that have proven to be effective against oxidative stress, including flavonoids which is a component of polyphenols that has been derived from medicinal plants and which works to reduce the level of free radicals in the body to normal levels, which protects the body against several diseases .

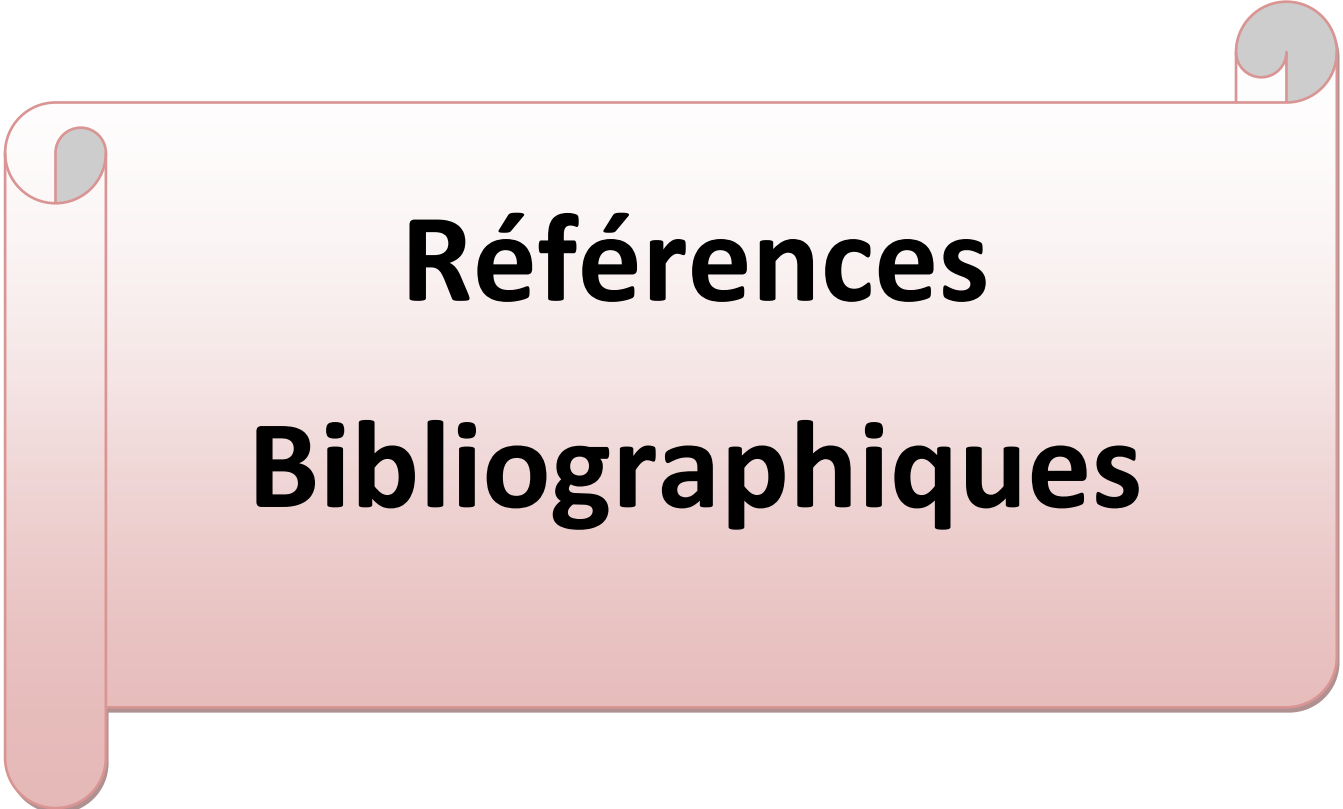
**Key words :** oxidative stress – flavonoids – polyphenols - free radicals  
- medicinal plants - antioxidants

### ملخص:

الإجهاد التأكسدي هو عبارة عن نوع من أنواع الهجمات التي تستهدف الخلايا من قبل أنواع الأوكسجين التفاعلي و لديها مصدران: مصدر داخلي و آخر خارجي لكن يمكن السيطرة على هذه الإعتداءات ببعض مضادات الأوكسدة التي أثبتت فعاليتها ضد الإجهاد التأكسدي من بينها الفلافونويد الذي يعتبر من مكونات البوليفينول و الذي يستخرج من النباتات الطبية و يعمل على إنقاص مستوى الجذور الحرة في الجسم إلى مستواها الطبيعي و عليه يتم وقاية الجسم من عدة أمراض هو في غنى عنها.

**الكلمات المفتاحية :** الإجهاد التأكسدي – مضادات الاكسدة – الفلافينويد –

البوليفينول – الجذور الحرة – النباتات الطبية .



# **Références Bibliographiques**

## Références Bibliographiques :

-A -

**Abderrazak Marouf ; Joel Reynaud . ( 2007 ) .** La Botanique A à Z . Edition Dunod , paris ; P : 114

**Abou El Hassan, M. A. I.; Touw, D. J.; Wilhelm, A. J.; Bast, A.; van der Vijgh, W.J. F. (2000) .** Stability of monoHER in an aqueous formulation for i.v. administration. *International Journal of Pharmaceutics* 2000,211, (1-2), 51-56.

**Afans 'ev .I. B ; Ostrakoritch E. A; Mikhalchi E. V; Ibragimova ; G.A ; Korkima L. G. ( 2001 ) .**  
Endancement of antioxidant and antiinflamatory activites of bioflavonoid rutin by complexation with transition metals .*biochem . pharmacol* ; 61 , 677- 684

**Aherne, S.A.; O'Brien, N.M. ( 2002 ) .** Dietary flavonols: chemistry, food content, and metabolism

**AKmoums . ( 2010 ) .** Etude Analytique et Biologiques des Flavonoides Natureles . Thèse de Doctorat :  
Universite Mentouri de Constantine

**Al-Mamun, M., Yamaki, K., Masumizu, T., Nakai, Y., Saito, K., Sano, H. & Tamura, Y. (2007).**  
Superoxide anion radical scavenging activities of herbs and pastures in northern japan determined using electron spin resonance spectrometry. *Int. J. Biol. Sci.* 3, 349-355.

**AMEENAH G. F.( 2006).** Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow *Molecular Aspects of Medicine*, 27:1-93.

**Amella M, Bronner C, Briancon F, et al. (1985) .**Inhibition of mast cell histamine release by flavonoids and biflavonoids. *Planta Med* 51 (1):16-20

**Amić, D., Davidović-Amić, D., Bešlo, D. & Trinajstić, N. (2003).** Structure-radical scavenging activity relationships of flavonoids. *Croatica Chemica Acta* 76 (1), 55-61.

**Angelos ,M .G.Kutala , V.K . Torres, C. A .He, G .Stoner , J. D.Mohammed , M ,Oernnan , K. ( 2005 ) .**  
Hypoxic resrfusion of ischemic heart and oxygen radical generation .*Am J physiol Heart circ physiol* . Vol 290:341 -347

**Arts, I.C., Hollman, P.C., Feskens, E.J. ( 2001).** Catechin intake might explain the inverse relation  
*Arzneimittelforschung*, 23 (Suppl), 7-161

**Ashok B, Ali R. (1999) .** The aging Paradox : free radical theroty of aging . *Exp Gerontol*

**Asongalem, EA., Foyet, HS., Ngogang, J., et al. (2004).** Analgesic and antiinflammatory activities of *Erigeron floribundus*. *J Ethnopharmacol*, 91 (2-3), 8-301

**-B -**

**BAHAZ M et RACHDI H (2010)** .Quantification des principes actifs (Les composés phénoliques) de *Rhettinolepis Lonadoides* Coss (Tichert); Mémoire de fin d'étude d'ingénieur (université de Ouargla).

**Bahorun, T.(1997).** Substances Naturelles actives.La flore Mauricienne .une source d'apporvisionnement Potentielle . Fond and Agricultural Research council Mauritiias , p 83-94

**Baillie JK ; Bates MGD ; Thompson AAR ; Waring WS ; partridge RW ; Schnopp MF ; Simpson A ; Guilliver-Sloan F ; Maxwell SRJ; Webb DJ. (2007)** . Lowland Subjects Exposed to High Altitude Plasma Antioxidant Capacity in Healthy Endogenous . Urate Production Augments . *Chest* ; 131: 1473-8

**Barouiki R, Morel Y.(2001)** . Repression of cytochrome P450 1A1 gene expression by oxidative stress : mechanism and biological implications . *Biochem pharmacol* , 61 : 511-516

**Basdevant, A., Laville M., Lerebours ,E (2001).**Traité de nutrition clinique De l'adulte.

**Beckmank b , Amesbn . (1998).** The radical theory of aging matures *physiol Rev* , , 78 : 547 -581

**BELKHEIRI, N. (2010).** Dérivés phénoliques à activités antiathérogènes. Thèse de Doctorat : Université de TOULOUSE.

**Benavente-García, O.; Castillo, J.; Del Baño, M., J.; Lorente, J. ( 2001)** . Improved Water Solubility of Neohesperidin Dihydrochalcone in Sweetener Blends. *J. Agric. Food Chem.*

**Bennekom, W. P.; Van Der Vijgh, W. J. F.; Bast, A.( 1996 )** .Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*, 20, (3), 331-342.

**Bentinager , M;Tekle, M. and Dallner , G. (2010)** . Coenzyme Q –biosynthesisb and function *Biochem Biophys Res commun* ,396(1) : 74-79

**Berg, PA., Daniel, PT. (1988).**Plant Flavonoids in Biology and Medicine II. Progress in Clinical and Biological Research, Cody V, Middleton E, Harborne JB (Eds), 280, 157-171

**Berger M . ( 2006).** Manipulation nutritionnelles du Stress oxydant : état de connaissances . *Nutrition chimique et métabolisme* 20 : 48-53

**Bernard Sablonnière ; Hugue .C ; Jean .L. G ; Jean –Yves Le Gell . ( 2010 )** . Chimie biochimie et biologie moléculaire 2<sup>e</sup> Edition Omniscience ; P : 384-385



**Beta, T., Nam, S., Dexter, J.E., Sapirstein, H.D. (2005)** Phenolic content and antioxidant activity of pearled wheat and roller-milled fractions. *Cereal chemistry*. **82**: 390-393.

**Birt DF, Hendrich S, Weiqun W (2001)** . Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. *Pharmacol Therap* 90: 157-77

**Blokhina O, Virolainen E and Fagerstedt K V (2003)**. Antioxidants, oxidative damage and oxygen deprivation stress: a Review. *Annals of Botany*, 91, 179-194.

**Bonnefont –Rousselot D,Raji B ; Wolrand S ; Gardés –Albert M ; JoreD ; Legrand A ; peyenet ;Vasson MP.( 2003)** . An intracellular modulation of free radical production could contribute to the beneficial effects of met formin towards oxidative stress .*métabolisme* , 52(5) :586-9

**Bonnet, C., Alamigeon, F. & Micheels, P. (2010)**. Guide complet des soins esthétiques : du coté de ma vie. *Edition Eyrolles*, p 14

**Borg J.M., Reeber A.( 2008)**. Biochimie métabolique, *Ellipses*, France, pp: 257-269.

**Bosetti, C., Spertini, L., Parpinel, M., Gnagnarella, P., Lagiou, P., Negri, E., Franceschi, S., Montella, M., Peterson, J., Dwyer, J., Giacosa, A., La Vecchia, C ( 2005)**. Flavonoïds and breast cancer risk in Italy. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* **14**, 805-808.

**BOUBACAR SOULEY AMADOU . (2010)**.*Etude de la phytochimie et des activités Cassia nigricans Vahl (Caesalpinaceae) utilisé dans le traitement des dermatoses au d'ingénieur (université de Ouargla)*

**Boudon, C. (2001)**. Traita(c) de nutrition artificielle de l'adulte. *Edition Springer*, p 238.

**Bouhadjrak. (2011)** . étude de l'effet des antioxydants naturels et de synthèses sur la stabilité oxidative de l'huile d'olive vierge : thèse pour l'obtention du diplôme de magister université de Mouloud Mammeri , Tizi –ouzou .

**BOUHEROUM, M. (2007)**. Etude phytochimique des plantes médicinales algériennes : *Rhantherium adpressum et Ononis angustissima*. Thèse de Doctorat : Université MENTOURI de CONSTANTINE-ALGERIE

**Boumendjel, A., Pietro, A.D., Dumontet, C., Barron, D.( 2002)**. Recent Advances in the Discovery of Flavonoïds and Analogs with High-Affinity Binding to P-Glycoprotein Responsible for Cancer Cell Multidrug Resistance. *Medicinal Research Reviews* **22**, 512-529.

**Bounous G. ( 2000)**. Whey Protéin concentrate ( WPC) and glutathione modulation in cancer treatment *Anticancer Res* ; 20(66) , 4785- 92

**Bowen C; Bubendory L; Voeller H.J; Slack R; Willin N ; Sauter G. (2000)** . Loss of NKX3 -1 expression in human prostat cancers correlates with tumor progression .*Cancer Res* ; 60 : 6111-5

**Bruneton, J. (1999).** Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales. 3e édition, Tec & Doc. Lavoisier, Paris 575p.

**Bruneton, J. (2009).** *Pharmacognosie-Phytochimie, plantes médicinales, (4e éd), revue*

**Burda, S ; Oleszek W. ( 2001 ) .** Antioxidant and antiradical activities of flavonoid , J Agric Food chem. ; 49, 2774- 2779

**Bylka W., Mathawska I. et Pilewski N. A. (2004).** Natural flavonoid as antimicrobial agents. *Journal of the American Nutraceutical Association.*, 7 (2) : 24-26.

**-C-**

**C. Bonnaillie , M. Salacs, E. Vassiliova et I. Saykova. (2012).** Etude de l'extraction de composés phénoliques à partir de pellicules d'arachide (*Arachis hypogaea L.*). Revue de génie industriel. Vol. 7. pp. 35-45. *Cassia nigricans Vahl (Caesalpinaceae) utilisé dans le traitement des dermatoses au d'ingénieur* (université de Ouargla)

**Cadet J , Bellon S , Berger M , Bourdat AG , Douki T , Duarte V , Frelon S , Gasparutto D , Muller E , Ravanat JL , Sauvaigo S . ( 2002 ) .** Recent aspects of oxidative DNA damage : guanine lesions , measurement and substrate specificity of DNA repair glycosylase , Biol . Chem , 383 (6) , P. 93

**Calias, P.; Galanopoulos, T.; Maxwell, M.; Khayat, A.; Graves, D.; Antoniadis, H.; d'Alarcao, M. (1996).** Synthesis of inositol 2-phosphate-quercetin conjugates. *Carbohydrate Research*, 292, 83-90

**Cao G., Sofic E., Prior RL. (1997).** Antioxidant and prooxidant behaviour of flavonoids: structure-activity relationships. *Free Radic Biol Med* 22:749-760.

**Carrière, M., Gouget, B., Gallien, J. P., Avoscan, L., Gobin, R., Verbavatz, J. M. and Khodja, H. (2006).** "Cellular distribution of uranium after acute exposure of renal epithelial cells: SEM, TEM and nuclear microscopy analysis." *Nuclear Instruments and Methods in Physics Research, Section B: Beam Interactions with Materials and Atoms* 231(1-4): 268-273.

**Césarini, J.-P. (2004).** Le sélénium : actualités. *John Libbey Eurotext Edition*, p 14. *Chemical Toxicology* 33, 1061-1080. *Clin. Exp. Metastasis.*, 9, 13-25. *Complementary & Alternative Medicine* :1-13.

**Chanforan .C. (2010) .** stabilité de microconstituants de la tomate ( composés phénoliques , caroténoïdes , vitamine C et E) au cours des procédés de transformation : études en systèmes modèles , mise au point d'un modèle stoechiométrique-cinétique et validation pour l'étape unitaire de préparation de sauce tomate. thèse de doctorat : université D'AVIGNON et des PAYS de VAUCLUSE *Chemical Toxicology* 33, 1061-1080.

**Charles Alais , Guy Linden , Laurent Miclos . ( 2003 ,2008) .** Biochime Alimentaire 6é Edition de l'abrégé Dunod , Paris , P : 67 , 115

**Chu W L. Lim YW, Radhakrishnan Ahand PE.(2010) .** Protective effect of aqueous extract from *Spirulina platensis* against cell death induced by free radicals , *BMC complementary and Alternative Medicine* ,10 (53) ,2-8

**Cotelle, N. (2001)** Role of flavonoids in oxidative stress. *Current topics in medicinal chemistry*. **1**: 569-590.

**Crespy V., Morand C., Besson C., Manach C., Denigne C., Remesy C.( 2004).**

Comparaison of the intestinal absorption of quercetin, phloretin and their glucosides in rats. *J Nutr*, 131: 2109-2114.

#### **-D-**

**Da Sliva ,S .L ; De Silva .A; Homorio , K.M ; Marangoni , S ; Toyama , M. H; Da Silva , A .B .F. ( 2004 ) .** The influence of electronic , streic and hydrophobic properties of flavonoid compounds in the inhibition of the xanthine oxidase .*J .Mol .Struc . Theochem* ; 684 , 1-7

**Dai, J. & Mumper, R. J. (2010).** Plant Phenolics : Extraction, Analysis and Their Antioxydant and Anticancer Propreties. *Molecules* **15**(10), 7313-52.

**Dalazar A ; Lasheni S ; Fatemeh .A ; Lutfun Nahar M ; Muklesur R ; Solmaz ; Mojarab M . and Satyajit Sarker D .( 2010) .** Free radical scavenging Flavonols 3-O- glycosides from the leaves of *Ribes birfersteini* Berl . *Rec .Nat . Prod* ,42 : 96-100

**Dangles O., Dufour C .( 2006).** *Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications*, Eds O. Andersen and K. Markham, CRC Press, Boca Raton. Chapter 9, p 443-469.

**Dangles O., Dufour C .(2008).** *Recent advances in Polyphenol Research*. Chapter 3, 67

**Daponte , M.(2013) .** Glutation catalyses and the reaction menchanisme of glutation dependent enzyme *Biochim Biophys Act* 1830(5) : 3217-3266

**De la Rosa , L .A ; Alvarez –Parrilla , E et Gomzalez –Aguilar , G.A. ( 2009) .** Fruit and vegetable phytochemicals : chemistry , Nutritional Value and Stabilité .Edition Jouhn and wiley and sons , p .73

**De Rijke, E., Out P., Niessen, W. M.A., Ariese, F., Gooijer, C., Brinkman, U.A.T. (2006) .** Analytical separation and detection methods for flavonoids. *J Chromatography A*.**1112**:

**Derbel, S., Ghedira,k.(2005).** Les phytonutriments et leur impact sur la santé. *Phytothérapie*, 1, 28-34

**Del Rio ; Stalmach ,A ; Calani , L . & Crozier , A . ( 2010) .** Bioavailability of coffe chlorogenic acide and green tea flavan -3-Ols .Nutrient .2 , 820 - 833

**Delattre, J.; Beaudoux, J.-L.; Bonnefort-Rousselot, D. (2005).** *Radicaux libres et stress oxydant. Aspect biologique et patologie . Lavoiviser édiction TEC &DOC édition médicales international paris , 335-376*

**Delporte, C., Backhouse, N., Erazo, S. (2005).**Analgesic-antiinflammatory properties of *Proustia pyrifolia*. J Ethnopharmacol, 99 (1), 24-119

**DEMELIN, E. (2012).** Le raisin et ses applications thérapeutiques. Thèse de Doctorat : Université de LIMOGES

**Densiov, E.T., Afanas'ev, I.B. (2005)** IN: *Oxidation and antioxidants in organic chemistry and biology*. Eds: Taylor & Francis Group (U.S.A), Pp: 703-861.

**Dewick P.M.( 1995)** .*The Biosynthesis of Shikimate Metabolites. Natural Product Reports, 12, 579-607*

**Djablali S .( 2011) .** Effet des polyphenols sur la résidance à l'infestation fongique dans la grain d' abricot sec . Diplôme de magister en science alimentaire .Universite Constantine

**Droge , K.S. (2002) .** Free radicals in physiological control of cell function *physiol Rev* .Vol 82: 47-95

**Durackova Z , Djrolo F , Houngbe H , Avode G , Attoulou V , Addra bB , Kodjoh N , Avimadj M . ( 2008) .** Oxidants , Antioxidants and oxidative stress . Mitochondrial medicine Gvozdjakova .PP.19-43

## **-E-**

**Elicoh-Middleton Jr. Chithan K., Theoharis C.( 2000).** Effect of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart diseases and cancer. *Pharmacology and Experimental therapeutics*, 4(52): 673-751

## **-F-**

**Fargeix, D.( 2000).** Etude des mécanismes d'oxydation des flavonoides en relation avec leur activité antioxydante. Effets anti- et pro-oxydants dans l'inhibition de la peroxydation lipidique par les flavonoides. Université Claude Bernard- Lyon 1, Lyon

- Fargeix, D. ( 2004) .**Etude des mécanismes d'oxydation des flavonoides en relation avec leur activité antioxydante. Effets anti- et pro-oxydants dans l'inhibition de la peroxydation cyclodextrin. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 35, (2), 379-387
- Farnsworth N. R., Akerele O., Bingel A. S., Soejarto D. D. et Guo Z.( 1986).** Places des plantes médicinales dans la thérapeutique. *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé.*, **64**(2) : 159-164.
- Farnsworth N.K; Kass; C . J . ( 1986 ) .** Au approach utilizing information ffromm traditional médecine to identify tumor inhibiting plants . Bulletin de l' OMS ; 66 , 159
- Favier, A. (2003).**Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique Review .l'actualite chimique ,nouvenbre ,pp : 108-115
- FAVIER A.( 2006) .** Stress oxydant et pathologies humaines. *Ann. Pharm. Fr .* Mémoire de Activités antioxydante et antimicrobienne d'extraits de *Rhamnus alaternus* L. p 64: 390-396.
- Fink, B.N., Steck, S.E., Wolff, M.S., Britton, J.A., Kabat, G.C., Gaudet, M.M., Abrahamson, P.E., Bell P., Schroeder, J.C., Teitelbaum, S.L., Neugut, A.I., Gammon, M.D.( 2007).** Dietary flavonoïd intake and breast cancer survival among women on Long Island. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention* **16**, 2285-2292
- Fleuriet A., Jay-Allemand C., Macheix J.J.( 2005).** Composés phénoliques des végétaux un exemple des métabolites secondaires d'importance économique. *Presses polytechniques et universitaires romandes* pp 121-216
- Florian Horn ; Ged lindenmeier christian ;Grillhosl ; Lsabelle MOC ; Silke Berghold ; Nadine Schneider ; Birgit Mumster . ( 2005) .** Biochimie Humaine p: 157
- Formica, J.V., Regelson, W. ( 1995).** Review of the biology of quercetin and related bioflavonoïds. *Food & Chemical Toxicology* **33**, 1061-1080.
- Fraga, C. G. (2007).** Plant polyphenols : How to translate their *in vitro* antioxidant actions to *in vivo* conditions. *IUBMB Life* **59**(4-5), 308-315.
- Fraga, C. G. (2009).** Plant phenolics and human health : Biochemistry, Nutrition, and Pharmacology. *John Wiley & Sons Edition*, pp 5-13.
- François Quentin ; Paul –François Gallet ; Michel Guilloton ; Bernadette Quintard. ( 2011) .** Biochimie En 83 fiches .Edition : Dunod ,Paris ; p : 120-123
- Freeman B.A., Young S.L., Crapo J.D. ( 1983 ) .**Liposome-mediated augmentation of superoxide dismutase in endothelial cells prevents oxygen injury. *J Biol Chem*, **258**, 12534-
- Fridorich I. ( 1995) .** Superoxide radical and superoside dismutase .Annu .Rev.Biochem, 64 :97 -112

**Fulbert J.C., Cals M.J.(1992).** Les Radicaux libres en biologie clinique. *Pathol. Biol.*, 49(1) : 66-77.

**-G-**

**Gadés, Albert M.; Bonnefont –Rousselot D; Abedinzadeh Z; gore D .( 2003) .** Espèces réactives de l'oxygène : comment l'oxygène peut il devenir toxique ?L'actualite chimique novembre –décembre : 91-96

**Galati, EM., Monforte, MT., Kirjavainen, S., et al. (1994).**Biological effects Of hesperidin, a citrus flavonoid. (Note I): antiinflammatory and analgesic activity. *Farmaco*,

**Garcia-Closas, R., Gonzalez, C.A., Agudo, A., Riboli, E., (1999).** Intake of specific carotenoïds and flavonoïds and the risk of gastric cancer in Spain. *Cancer Causes Control* **10**,(1), 71-75.

**Gee J., Dupont M. S. Day A. J. , Plumb G. W. , Williamson G. , Johnson I. , J.( 2000).** Intestinal transport of quercetin glucosides in rats involves both degl y cosylation and interaction with the hexose transport pathway s. *J Nutr*, 130:2765-2771.

**Gersch C ; Palii sp ; Imaram W ; Kim KM; Karumanchi SA ; Angerholer ; Johnson RJ ; Henderson GN .(2009) .** Reaction OF peroxy nitrite With uric acid of reactive intermediates , alkylated products and triuret , and in vivo production of triuret under conditions of oxidative stress .*Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids* : 118- 149

**Gey, KF., Brubacher, GB and Stâhelin, HB. (1987).**Plasma levels of antioxidant vitamins in relation to ischemic heart disease and cancer. *Am J Clin Nutr*, 45, 1368-1377

**Ghasemzadeh, A et Ghasemzadeh ,N . ( 2011) .** Flavonoids and phenolic acids : Role and biochemical activity in plants and human .*Journal of Medicinal plants Research* 5(31) ; 6697- 6703

**Ghedira, K. (2005).** Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytotherapie* **3**(4), 162-16

**Gil B, Sanz MJ, Ferrándiz MC, et al. (1994).** Accelerated communication: Effects of flavonoids on Naja Naja and human recombinant synovial phospholipases A2 and inflammatory responses in mice. *Life Sci* 54 (20): PL333-PL338

**Gilani,AH., Janbaz,KH.,Shah,BH. (1993).**Quercetin exhibits hepatoprotective activity in rats. *Biochem Soc Trans*, 25 (4), S619

**Gomez-Caravaca, A.M., Gomez-Romero, M., Arraez-Roman, D., Segura-Carretero, A., Fernandez-Gutierrez, A. (2006) .**Advances in the analysis of phenolic compounds in products derived from bees. *J Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. **41**: 1220-1234.

**Grait B. (2006).** Le stress oxydant induit par voie métabolique ( régimes alimentaires ) ou par voie gazeuse ( hyperoxie ) et effet de la Glisodin .Thèse de doctorat . Université –Joseph Fourier –Grenoble1

**Greff , M. ( 2011) .** Post UFMC –HGE : paris , du 24au 27 mars Springer Edition P39

**Grochot –Przeczek ,A ; Dulak ,J .and Jozkwicz ,A .( 2012 ) .** Haem oxygenases -1: non –canonical rol in physiology and pathologie . Clin ( Lond) 122 (3) : 93- 103

**Groussarde C. (2006) .**Stress oxydantif et excercise anaérobie .science et sport ;21 :62-67

**Gutteridage J.M. (1993).** Free radical in disease process : a compliation of cause and cosequences . Free Radic Res commun,19 : 141 -158

## -H-

**HADJ SALEM J., 2009.** Extraction, identification, caractérisation des activités biologiques de flavonoides de *Nitraria retusa* et synthèse de dérivés acyle de ses molécules par voie enzymatique. Thèse de doctorat en Procédés Biotechnologiques et Alimentaires, Université Nancy de l'Institut National Polytechnique de Lorraine, France: 270.

**Halliwell, B., Gutteridge, J.M.C. (2007).**Free Radicals in Biology and Medicine. 4 th ed.

**Halliwell B.(1997) .**Antioxidant and human disease : a general introduction –Nut Rev , 55 : 44-49

**Halliwell, B., Whiteman, M. (2004) .** Measuring reactive species and oxidative damage *in vivo* and in cell culture : how should you do it and what do the results mean?. *British journal of pharmacology*. **142**: 31-2.

**Hans W. K. (2007).** 1000 plantes aromatiques et médicinales. Terre édition. p6-7.

**Harborne, J. B.; Williams, C. A .( 2000 ) .**Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*, 55, (6), 481-504.

**Harman D.( 2000).** Aging : overview .AnnNY Acad sci ,928 :1-21

**Harrison R . (2002) .** Structure and function of xanthine oxidoreductase: Where are we now, *Free Radic-bio-med* 33, pp. 774-797.

**Haslam E .( 1996).** *J. Nat. Prod.*, 59, 205-215.

**Haslam E.T. (1998).** Bitterness and astringency . In: Practical polyphenolics (from structure to molecular recognition and phy siological action) Cambridge University Press, pp. 178-225.

**Haton C., 2005.** Effets des rayonnements ionisants sur la structure de la fonction de la cellule épithéliale intestinale. *Thèse de doctorat de l'université de Paris VI*, France, pp :43-58.

**Havsteen, BH. (2002).** The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Therap*, 96, 67-202

**Heim, E.K., Tagliaferro, A.R., Bobilya, D.J. (2002) .** Flavonoid antioxidants : chemistry , metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. **13**: 572-584.

**HELLER W., FORKMANN G .(1993).** Biosynthesis of flavonoids. Chapman and Hall, London: 499-535.

**Hennebelle T ; Sahpaz S ; Bailleul F . ( 2004 ) .** Polyphénols végétaux , sources , utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif . *Phytothérapie* ; 1 : 3 - 6

**Hockenberry ,M. J ; Taylor ; O.A.Gudy , P.M ; Ross , A.K ; Pasvogel , A ; Montgomery , D ; Ribbeck ,P ; MC carthy ; Kand Moore ;I . (2013) .** Fe<sup>2</sup> – Isoprostanes Amesure of oxidative stress in children

**Hodek, P.,Trefil, P.,Stiborova, M .(2002).**Flavonoids-potent and versatile biologically active compounds interacting with cytochromes P450.*Chemico-Biological Interactions*,**139**:1-21.

**Hoffman , D. (2003 ) .** Medical Herbalism : The science and parctic of herbal Médecine Edition Inner Tradition Bear & CO; P 90

**Hollman P.C.H., Katan M.B. (1998).** Bioavailabilit y and healt h effects of dietar y flavonols in man. *Arch. Toxicol.suppl.* 25:237-239

**HOPKINS W. G., (2003).** Physiologie végétale. 2éme édition américaine, de Boeck et Lancier S A, Paris: 514.

**Huet O.(2007) .** Plasma . induced endothlial shock .*crit care Med* ; 35(3) : 821-6

## **-I-**

**ISERIN P., MASSON M., RESTELLINI J. P., YBERT E., DE LAAGE DE MEUX A., MOULARD F., ZHA E., DE LA ROQUE R., DE LA ROQUE O., VICAN P., DEELESALLE -FEAT T., BIAUJEAUD M., RINGUET J., BLOTH J., BOTREL A . (2001).** Larousse des plantes médicinales : identification, préparation, soins. 2éme édition de VUEF, Hong Kong: 335.

## **-J-**

**Jacob, L. (2007).** L'insuffisance rénale aiguë. *Edition Springer*, p 88.



**Jacques –Henry Weill ; Hubert . B ; Yves Boulanger ; Nassim Dali – Youcef ; Didier . D ; Catherine .F ; Valérie .F ; Claude .K ; Isabelle .L. R ; Marc LE Mar ; Jean .M ; Willy .M ; Maurice .O ; Sébastien .P ; Gérard .R ; Michel . R ; Jean Luc. S ; E'ric . W .( 2009 ).** Biochimie générale . 11<sup>é</sup> Edition , Dund , paris ; P : 25 , 303

**Jacques R. Poortmans.( 2009) .** Biochime des activites physique et sportives , Edition De Boeck université ; pp : 501-510

**Jadot, G. (1994).** Antioxydants et vieillissement, *Edition John Libbey Eurotext*, p 35

**Jean – François , Morot .Gaudry et Roger Prat .( 2009 , 2012) .** Biologie Végétal Croissance et développement . Dunod , Paris , P : 223-224 .

**Jean –Marie Reimund . (2002) .** Stress oxydant au cours de syndromes inflammatoires chroniques .oxidatives stress in chronic inflammatory syndromes .Nutrition chimique et métaboisme Ediion scienifique e médicales Elsevier SAS ;16 :275-287

**Jean pelmont. (2005).** Bactéries pour les Technologies de l'environnement . EDP Sciences ;P : 706-726

**JEAN-DENIS, J. B. (2005).** Caractérisation de polyphénols stilbéniques et de dérivés induits ou constitutifs de la vigne impliqués dans sa défense contre l'agent pathogène du mildiou de la vigne, *Plasmopara viticola* (Berk. and Curt.). Thèse de Doctorat : Université de NEUCHÂTEL.

**J-L Beaudoux , J. Delattre ; P.Therond ; D.Bonnefont – Rousselot ; A .Legrand J.J ; Peyset . (2006) .** Le Stress oxydant comporante physiologie de l'athrosclérose

**Johnson RJ ; Sautin YY ; Oliver W J ; Roncal C ; Mu ; Gabriela Sanches – Lozada L ; Rodriguez – Iturbe B ; Nakagawa T, Benner SA. ( 2009) .** Lessons from comparative Physiologie : could uric acide represent a physiologic alarm Signal gone awray in westerm society . J Comp physiol B ; 179 (1) : 67-76

**Jomova, K. and Valko, M. (2011).** "Advances in metal-induced oxidative stress and human disease." *Toxicology* 283(2-3): 65-87.

**Justine,odile ,carole pastre . (2005) .**Thèse : interète de la supplementation en Antioxydants dans l'alimentation des carnivores Domestique

**Jutiviboonsuk A., Zhang H., Tan T.G., Ma C., Van Hung N., Cuong N.M., Bunyaphratsara N., Soejarto D D., Fong H H S .( 2005).** Bioactive constituents from roots of *Bursera tonkinensis*. *Phytochemistry* 66: 2745 - 2751.

**-K-**

**Karp, G. (2010).** Biologie cellulaire et moléculaire : Concepts and experiments. *Edition De Boeck Supérieur*, p 35.

- Kerio, L. C., Wachira, F. N., Wanyoko, J. K. & Rotich, M. K. (2012).** Characterization of anthocyanins in Kenyan teas: Extraction and identification. *Food Chemistry* 131, 31–38.
- Khazai, V., Piri, K. H., Nazeri, S., Karamian, R. & Zamani, N. (2011).** Free radical scavenging activity and phenolic and flavonoid contents of *Echinophora Platyloba* DC. *Asian J. Med. Pharm. Res.* **1** (1), 09-11.
- Khebnikov .A .I ; Schepetkin I.A ; Domania N. G; Kirpotina L. N; Quinn M .T. ( 2007) .** improved quantitative structure activity relationship models to predict antioxidant activity of flavonoids in chemical , enzymatic , and cellular système .*Bioozan . Med . chem. ;* 15, 1749 - 1770
- Kim HP, Pham HT, Ziboh VA. (2001)** .Flavonoids differentially inhibit guinea pig epidermal cytosolic phospholipase A2. *Prostag, Leukotr Ess Fatty Acids* 65 (5-6): 281-6
- Kinght TR ;Kurtry A ; Bajt –ML ; HINSON JA , Jaeschke H . ( 2001).** Vascular and hepato cellulaire peroxynitrite formation during acetaminophen .induced liver injury : rol of mitochondrial oxidant stress . *Toxicol sci* ,62: 212 - 220
- Knaggs AR. ( 2003) .** The biosynthesis of shikimate metabolites . *Natural Product Reports ;*20 :119-36
- Knekt, P., Kumpulainen, J., Jarvinen, R., Rissanen, H., Heliövaara, M., Reunanen, A., Hakulinen, T., Aromaa, A..( 2002).** Flavonoïds intake and the risk of chronic diseases. *American Journal of Clinical Nutrition .* **76**, 560-568
- Kobayashi (T) et al . (1993) .** Ultrastructural localization of peroxide dismutas in human skin , *Act Der Venrol* , 37 : 41
- Koehlin-Ramonatxo, C. (2006)** Oxygène, stress oxydant et supplémentations anti-oxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition clinique et métabolisme.* **20**: 165-177.
- Kong, J.-M.; Chia, L.-S.; Goh, N.-K.; Chia, T.-F.; Brouillard, R . ( 2003 ) .**Analysis and biological activities of anthocyanins. *Phytochemistry*, 64, (5), 923-933.
- Kotani,M.,Matsumoto,M., Fujita, A.,et al.(2000).**Persimmon leaf extract and astragalin inhibit development of dermatitis and IgE elevation in NC/Nga mice.*J Aller Clin Immunol*,106(1),66-159
- Kregel, KC. (2002).** Heat shock proteins: modifying factors in physiological stress and L'actualité chimique novembre, 108-115
- Kuresh A; Youdim A; Jermy P.E; Spencer ; Handen S; Rice –Evans .( 2002) .** Dietary flavonoids as potential neuroprotectant .*Biolchen ;* 383 : 503-519

-L-

**Lacolley, P. (2007).** Biologie et pathologie du coeur et des vaisseaux. *Edition John Libbey Eurotext*, p 312.

**Lacy, A. & O' Kennedy, R. (2004).** Studies on Coumarins and Coumarin-Related Compounds to Determine their Therapeutic Role in the Treatment of Cancer. *Current Pharmaceutical Design* **10**, 3797-3811.

**Labiberte, J. and Labbe, S. (2008).** "[The molecular bases for copper uptake and distribution: lessons from yeast]." *Med Sci (Paris)* 24(3): 277-283.

**Laughton MJ, Evans PJ, Moroney MA, et al. (1991).** Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclooxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives: Relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability. *Biochem Pharmacol* 42 (9): 1673-81

Lhuillier, A. (2007) Contribution à l'étude phytochimique de quatre plantes malgaches

**Lefèvre, G., Beljean-Leymarie, M., Beyerle, F., Bonnefont-Rousselot, D., Cristol, JP., Thérond, P., Torreilles, J. (1998)** . Evaluation de la peroxydation lipidique par le dosage des substances réagissant avec l'acide thiobarbiturique. *Ann Biol Clin* **56** (3) : 305-319

**Levien and Kidd PM . (1996)** .Antioxidant adaptation .Its rol in free radical pathology .San Leandro , california . EdsA.Biocurrents division ; Allergy Research Group

**Lhuillier, A. (2007)** .Contribution à l'étude phytochimique de quatre plantes malgaches : *Agauria salicifolia* Hook.f ex Oliver, *Agauria polyphylla* Baker (*Ericaceae*), *Tambourissa trichophylla* Baker (*Monimiaceae*) et *Embelia concinna* Baker (*Myrsinaceae*). Thèse de doctorat. Toulouse.

**Li –weber .(2009)** .New therapeutic aspect of flavones : the anticancer properties of scutellaria and its main active constituents wogonin . Baicalein and Baicalin .*Cancer Treat . Rev.*35.57-68

**Lin, J.K., Weng, M.S. (2006).** Flavonoids as Nutraceuticals. In : *The science of flavonoids*. Grotewold, E. Eds, Springer, Pp: 217.

**Loic Lemoire . ( 2011)** . Effet Protecteur des polyphénols de la Verveins ordorante dans un modèle d'inflammation colique chez le Rat .Human health and pathology . Thèse d'université d' Auvergne .clermont Ferrand I . French .

**Lu, S. C. (2013).** "Glutathione synthesis." *Biochim Biophys Acta* 1830(5): 3143-3153.

## -M-

**Ma .X .M ; Liu Y; Shi Y .P. ( 2007 )** . Phenolic derivatives with free radical – scavenging activites from *Ixeridium gracile* ( D.C.) SHTH chem .*Biodiv* , 4 ;2172 - 2181

**Macheix , J-J; Fleuriet , F.et Jay –Allemand , C.( 2005)** . Les compès phénoliques des végétaux : un exemple de metabolism secondaire d'importance économique PPUR presse polytechniques , p 134

**Macheix J.J., Fleuriet A., Sarni-Manchado P.( 2006).** Les Polyphénols en agroalimentaire, *Lavoisier*, 1-28.

**Magali MONGENS.(2013)** .ORIGINE ET CONSÉQUENCES DU STRESS OXYDANT . THÈSE de DOCTORAT de l'ÉCOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

**Magliulo, E., Carosi, PG., Minoli, L., et al. (1973).**Studies on the regenerative capacity of the liver in rats subjected to partial hepatectomy and with silymarin. *Arzneimittelforschung*, 23 (Suppl), 7-161

**Majhenic L., kerget M.S., Knez Z. . (2007).** Antioxidant and antimicrobial activity of guarana seed extracts. *Food Chemistry*, 104, 1258–1268.

**Mahmood ,D.F; Abderrazak ,A ; Khadija , E.H; Simmat ,T .and Rouis , M . ( 2013) .** The Thioredoxine system as a Therapeutic Target in Human Health and Disease . *Antioxid Redox signal*

**Manach C., Morand C., Texier O., FavierM. L., Agullo G., Regerat F., Remesy C. ( 1995.) .**

Quercetin metabolites in plasma of rats fed diets containing rutin or quercetin. *J Nutr*, 125: 1911-1922

**Manach . C ; Sacabert ; A ; Morand . C ; Remesy .C ; Jimenez ; L . ( 2004 ) .** Polyphénols : food sources and bioavailability . *Am . J. Clin . Nutr . 79 (5) , 727 – 747 .*

**Manach C ; Scalbert A ; Remez C . ( 2006) .** Consommation et biodisponibilité des polyphénols. Les polyphénols en agroalimentaire .Paris ,Lavoisier , 361 – 390

**Marfak A .( 2003).** Radiolyse gamma des flavonoides: Etude de leur réactivité avec les radicaux issus des alcools: formation des depsides. *Thèse de doctorat de l'université de Limoges*, pp 24-42.

**MARFAK A.( 2011).** Radiolyse gamma des flavonoides. Etude de leur reactivité avec les radicaux issus des alcools: formation des depsides. Thèse de doctorat Université de Limoges. P 6-7-27-45.

**Marie –Claud Bourin . ( 2011 ) .** UE1 , Atomes ,biomolécules , génome , bioénergétique , métabolisme . Edition Maloin ;Volme : 02 , p : 279

**Marie –Claude Martini, Monique Siller , Bris Segalowitch.(2006).** Actifs et additifs en cosmétologie. édition Lavoisier ; p : 586-811 ,

**Markham K. R.** 1982. Techniques of flavonoids identification. Ed Academic Press. p6-10.

**Martin, S., Andriantsitohaina, R.(2002).**Mécanismes de la protection cardiaque etvasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*, **51** : 304–315.

**Maski et al .(1998) .** Differential rol of catalase and glutation peroxidase in cultured human fibroblasts undes exposure of H2O2 or ultra violet B light *Arch . Dermatol, Médecine-Sciences. Flammarion; 209(3) :*

**Mates , J.M; Perey . Comez; C. Numez De Castro , I. ( 1999) .** Antioxidant enzymes and human disease  
clin Biochem .Vol : 32 : 595-603

**McCord, J.M. (1995) .**Superoxide radical: Controversies, contradictions and paradoxes. Proceedings of the  
Society for Experimental Biology and Medicine. 202: 112-117.

**McKay D. L., & Blumberg J. B.( 2002).** *J. Am. Coll. Nutrition.*, 21,1–13 .

Médecine-Sciences. Flammarion

**Mercader A.G; Duchowicz P.R; Fernandez .F.M ; Castro E.A ; Bennardi D. O; Autino J.C ;  
Romanell G .P . ( 2008 ) .** QSAR prediction of inhibition of aldose reductase for flavonoids . Bioorgan .,  
Med . chem. ; 16, 7470-7476

**Merghem R., Jay M., Viricel M. R., Bayet C. et Voirin B. (1995).** Five 8-C benzylated flavonoids from  
*Thymus hirtus* (Labiatae). *Phytochemistry.*, **38** (3) : 637-640.

**Merghem R., Jay M., Viricel M. R., Bayet C. et Voirin B. 1995.** Five 8-C benzylated flavonoids from  
*Thymus hirtus* (Labiatae). *Phytochemistry.*, **38** (3) : 637-640.

**Middleton, E., Kandaswami, C., Theoharidies, T.C. (2000) .**The effects of plant flavonoids on mammalian  
cells : implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacological reviews.* **52**: 673-751.

**Migdal ,Cand Serres ,M . ( 2011) .** Réactive oxygen species and oxidative stress : Med sci (paris )  
27(4) :405-412

**Milane, H. (2004) .**La quercétine et ses dérivés: molécules à caractère pro-oxydant ou capteurs de radicaux  
libres; études et applications thérapeutiques. Thèse de doctorat de l'université de louis pasteur : pp :13-36

**Millogo H., Guisson I. P., Nacoulma O. et Traore A. S. 2005.** Savoir traditionnel et médicaments  
traditionnels améliorés. Colloque du 9 décembre. Centre européen de santé humanitaire –Lyon

**Mogode Debete Judith .(2005).** *Etude phytochimique et pharmacologique de phénoliques de Rhetinolepis  
Lonadoides Coss (Tichert) ;* Mémoire de fin d'étude *Tchad.* Université de Bamako.

**Morel , Y .and Barouki ,R. (1999) .** Respression of gene expression by oxidative stress Biochem J.342 Pt  
3, 481-96

**Morris, C.J., Earl, J.R., Trenam, C.W., Blake, D.R. (1995)** Reactive oxygen species and iron-a dangerous  
partnership in inflammation. *The international journal of biochemistry & cell biology.* **27**: 109-122.

**Moumen R ; Nouverlot A ; Duval D ; Lechevalier B ; Viader F. (1997) .** plasma superoxide dismutase  
and glutathion peroxidase activity in sporadic any cetrophic lateral sclercesis . J .Neurol sci ; vol : 151(1) ,  
p :35-39

**Moure, A., Cruz, J. M., Franco, D., Dominguez, J. M., Sineiro, J., Dominguez, H., Núñez, M. J., Parajo, J. C. (2001).** Natural antioxidants from residual sources. *Food Chem*, 72:

145–171

**Munne . Bosch (S) ; Alergre ( L.) . ( 2002) .** The function of tocopherols and tocotrienols in plants . *Crit . Rev . Plant . Sci* ; 21: 31-57

**Murray ; Bender ; Bothan ; Kennlly ; Rodwell ; wiel . (2013).** Biochimie de Harper 5 édition. De Boeck supérieure s.a Paris ;p : 561

**Musialik M ; Kuzmien R ; Pawtowski T. S ; Litwinienko G . (2009 ) .** Acidity of hydroxyl group : An overlooked influence on antiradical properties of flavonoids . *Jorg chem* ; 74 , 2699 - 2709

#### **-N-**

**Nijveldt, R.J., van Nood, E., van Hoorn, DEC., et al. (2001).** Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential applications *Am J Clin Nut* ,74 (4), 25-418

**NKhili –Ez –Zohar . (2009) .** Polyphenols de l'alimentation : Extraction , Interaction avec les ions du Fer et Cuivre , oxydation et pouvoir antioxydant .Thèses de Doctorat : Université CADAYYAD –Marrakech

#### **-P-**

**Packer L , Kraemerck , Rimbach G . ( 2001 ) .** Molecular aspects of lipoic acid in the prevention of diabetes complication , *Nutrition* , 17 ( 10) : 888-895

**Papa Madièye GUEYE.( 2007).** Phénotypes majeurs de l'haptoglobine humaine et stress oxydant induit par l'hémoglobine extra-érythrocytaire sur le globule rouge . Thèse de Docteur de l'Université Louis Pasteur

**Pelzer, LE., Guardia, T., Juarez, AO., et al. (1998).** Acute and chronic antiinflammatory effects of plant flavonoids. *Farmacologia* ,53 (6), 4-421

**Pierre Kamoun ; Alain lavoinne ; H .De verneuil. (2003) .** Biochimie et Biologie Moléculaire Edition Flammarion p : 343

**Pietta P.G. (2000).** Flavonoids as antioxidants. *Journal of Natural Production*. **63**: 1035-1042.

**Pincemail J ; Meurisse M ; Limet R ;Defraigne JO.( 1999) .** Méthodes d'évaluation du stress oxydatif chez l'homme : importance en matière de prévention . cancerologie . *Medi Sphere* 95

**Pincemail J., Bonjean K., Cayeux K., Defraigne J.O.( 2002 ) .** Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante Physiological action of antioxidant defences. *Nutrition clinique et métabolisme*, **16**, 233–239.

**Pincemail, J. & Defraigne, J.-O. (2003).** Le CoEnzyme Q<sub>10</sub> ou ubiquinone : un antioxydant particulier. *Vaisseaux, Coeur, Poumons* **18** (2), 55-60.

**Pincemail, J., Degruene, F., Voussure, S., Malherbe, C., Paquot, N. & Defraigne, J.-O. (2007).** Effet d'une alimentation riche en fruits et légumes sur les taux plasmatiques en antioxydants et des marqueurs des dommages oxydatifs. *Nutrition clinique et métabolisme* **21**, 66–75.

**Pompella, A ; Visvikio, A ; Paolicchi, A ; De Tata, V ; and Casini, A.F. ( 2003) .** The changing faces of glutathion , acellular Protagonist . *Biochem Pharmacol* ; 66 : 1499-1503

**Portet, B. (2007).** Recherche bioguidée de molécules antipaludiques d'une plante guyanaise *Piper hostmannianum* var. *berbicense*. Thèse de Doctorat : Université de TOULOUSE.

### **-R-**

**R .Merghen . ( 2009) .** Eléments des Biochimie Vegetal . Bahaeddin Editions ,p118

**R. O'Kennedy, R.D .Thornes. (1997).***Coumarins- Biology, Applications and Mode of Action*, Eds. John Wiley et Sons Ltd, Chichester

**Radi R; Turrens JF; Chang LY; Bush KM ; Crapo JD; Freeman BA . (1991) .**Detection of catalase in rat heart mitochondria *J.Biol Chem* , 226: 22028 -22034

**Rajnerayanama K., Reddy M., Charluvadi M. R. , Krishna D. R.( 2001).** Bioflavonoids: Classification, pharmacological, biochemical effect and therapeutic potential. *Indian Journal of Pharmacology* , 33: 2-16.

**Rakhi, S., Daman, S., Dwarakanath, B.S, Madhu, C. ( 2011).** Inhibition of Human Cervical Cancer Cell Growth by Ethanolic Extract of *Barehaavia diffusa* Linn . ( Punarnava /Root . Evidence Based complementary Alternative Medicine , 1-13

**Ray, R.B., Raychoudhuri, A., Steele, R., Nerurkar, P. (2010).** Bitter Melon (*Momordica charantia*) Extract inhibits Breast cancer cell proliferation by promotes Apoptosis .*Cancer Research* **70** , 1925 -1931

**Rechner A. R., Spencer J. P. E., Kuhine G., Rice-Evans C .( 2000 ) .**Novel biomarkers of the metabolism of caffeic acid and derivatives in vivo. *Free Radic Biol Med*, 30: 1213-1222

**Redrejo-Rodriguez,M.,Tejeda-Cano,A.,Pinto,MC., et al. (2004).**Lipoxygenase Inhibition by flavonoids: semiempirical study of the structure–activity relation *J Mol Struct: THEOCHEM*, 674 (1-3), 4-121

**Remesy C ; Manach C ; Demigen C ; Texier O ; et Regeat F. ( 1996) .** Intérêt nutritionnel des flavonoides .*Med et Nut* ; 32 (1) : 17-27

**René Heller . Robert Esnault . Claud Lance . ( 2004 , 2011 )** .Physiologie Végétal . 1.Nutrition 6<sup>e</sup> Edition Dunod , Paris ; P : 117 , 285

**Reuka B; Rajurkar , Z. H ; Govind , T .G. (2003 )** . Studies on Levels of glutathione S- transferase ,its isolation and purification from *Helicoverpa armigera* . *Current Science* Vol . 85: 1355 - 1360

**Rice-Evans, C.A., Miller, N.J., Bolwell, P.G., Bramley, P.M., Pridham, J.B. (1995)**. The relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *Free Radic Res*, 22(4): 375-83

**Rice-Evans, CA., Miller, NJ. (1996)**.Antioxidant activities of flavonoids as bioactive Root Suspension Cultures. *Molecules*, 12: 607-621

**Rice-Evans C. (2001)** Flavonoid Antioxidants. *Current Medicinal Chemistry*. 8:797-807.

**Rostan E.F ; De BUYS H.V ; Madey D.L ; Pinnelle S.R.( 2002) .** Evidence supporting Zinc as an important antioxidant for skin ,*Int .J/ Dermatol* , 41(9) : 606-611

**Roux, D. & Catier, O. (2007)** Botanique, Pharmacognosie et Phytothérapie. *Wolters Kluwer France Edition*, p 74.

**Ryter S.F., Tyrell R.M.( 2000)**. The heme synthesis and degradation pathways : role in oxidant sensitivity. Heme oxygenase has both pro and antioxidant properties. *Free Rad. Res.*, 36: 1299-1306

### -S-

**S. Jokić, D. Velić, M. Bilić, A. Bucić-Kojić, M. Plan inić and S. Tomas. (2010)** . . Modelling of the Process of Solid-Liquid Extraction of Total Polyphenols from Soybeans. *J. Food Sci.* vol. 28pp. 206-212.

**Sadasivam, S. & Thayumanavan, B. (2003)**. Molecular host plant resistance to pests. Volume 96 de Books in soils, plants and the environment. *CRC Press*, p221

**Sadik CD, Sies H, Schewe T.(2003)** .Inhibition of 15-lipoxygenases by flavonoids: structure–activity relations and mode of action. *Biochem Pharmacol* 65 (5): 773-81

**Sanchez-Moreno, C. (2002)**. Review: Methods used to evaluate the free radical scavenging activity in food and biological systems. *Food Sci Tech Int*, 8(3): 121-137

**Sarni Manchado P. et Cheynier V. ( 2006) .** Les polyphénols en agroalimentaire .Ed. Lavoisier ,2- 10

**Sayre LM ,Morira PI . Smith MA, Perry G.(2005)**. Metal ions and protein modification in neurological diseases . *Ann Ist Super sanita* . 41(2) : 143-164 .



- Scalbert, A., Williamson, G. (2000).** Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *Journal of Nutrition*, **130** : 2073-2085
- Schewe T; Sies H . (2003) .** Flavonoids as protectants against prooxidant enzymes. *Biologie médicinale* ; **34** : 243-253
- Serge Weinman ; Pierre Méhul . ( 2004) .** Tout la Biochimie, Dunod paris ; P : 252
- Shimizu, H.(2004).** Relationship between plasma glutathione levels and cardiovascular disease in a defined population :the Hisayama study, *Stroke*,**35** (9) : 2072-2077.
- Shipp, J. & Abdel-Aal, El-S. M. (2010).** Food Applications and Physiological Effects of Anthocyanins as Functional Food Ingredients. *The Open Food Science Journal* **4**, 7-22.
- Sies H . (1985).** Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am J Med.* **91**:31-38 .
- Signorini, C., De Felice, C., Durand, T., Oger, C., Galano, J. M., Leoncini, S., Pecorelli, A., Valacchi, G., Ciccoli, L. and Hayek, J. (2013).** "Isoprostanes and 4-hydroxy-2-nonenal: markers or mediators of disease? Focus on Rett syndrome as a model of autism spectrum disorder." *Oxid Med Cell Longev* **343824**(10): 13
- Simon Beaumont . ( 2010) .** *Biologie Moléculaire –UE1.* Edition Dunod, Paris ; p : 155
- Sökmen<sup>1</sup>, B. B., Aydın, S. & Kınalıoğlu, K. (2012).** Antioxidant and antibacterial properties of a lichen species *Diploschistes scruposus* (Schreb.) Norman. *IUFS Journal of Biology* **71**(1), 43-51
- Sorg O. ( 2004).** Oxidative stress : a theoretical model or a biological reality. *Comptes Rendus Biologies* ; **327** : 649-662
- Spiteller G.(2007).** The important rol of lipid Peroxidation processes in aging and dependant disease *Mol Biotechno* , **137**, 5-12 .
- Sroka Z . ( 2005 ) .** Antioxidative and properties plant phenolics . *Z. Natur forech C*; **60** , 833- 843
- Stalikas, C.D.( 2007).** Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoïds. *Journal of Separation science* **30**, 3268-3295
- Stief T.W.( 2000).** The blood fibrinolysis depp-sea analogy ; ahypothesis on the cell signals oxygen : photo as natural antihnonbotices , *Thromb Res* ; **99**: 1-22
- Stief T.W. ( 2003) .** The physiology and pharmacology of singlet oxygen . *Med Hypoth* , **60**; 567-572
- Stoclet J.C; Shini ; Kerth V .( 2011) .** Flavonoides alimentaires et santé humaine *Annales Pharmaceutiques françaises* **69** ; 78- 90

**Sun, B., Ribes, A. M., Leandro, M. C., Belchior, A. P. & Spranger, M. I. (2006).** Stilbenes: Quantitative extraction from grape skins, contribution of grape solids to wine and variation during wine maturation. *Analytica Chimica Acta* **563**, 382–390.

**-T-**

**Tapas A. R., Sakarkar D. M. et Kakde R. B. (2008).** Flavonoids as nutraceuticals. *Topicalo journal of pharmaceutical research* ; 7(3): 1089-1099

the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* 45, 287–306.

**Tissier M.(2011).** Cotribution à l'étude du stress oxydant chez le chien de cross canin : Thèse Méd .Vét.Lyo

**Tomas-Barberan, F. A., Ferreres, F. & Gil, M. L. (2000).** Antioxidant phenolic metabolites from fruit and vegetables and changes during postharvest storage and processing. *Atta-ur-Rahman (Ed.) Studies in Natural Products Chemistry*, Vol. 23, p747.

**Tommasini, S.; Raneri, D.; Ficarra, R.; Calabro, M. L. (2004)** .Stancanelli, R.; Ficarra, P., Improvement in solubility and dissolution rate of flavonoids by complexation with [beta]-

**TOUAFEK O .(2010)** . Etude phytochimique de plantes médicinales du nord et du sud algerien. Thèse de doctorat. Université de Constantine. PP 9-12-76.

**-U-**

**Urquiaga I. et Leighton F. (2000).** Plant polyphenol antioxidants and oxidative stress.. *Biological Resrch* ; 33(22) : 55-64

**-V-**

**Valko, M., Rhodes, C.J., Moncol, J., Izakovic, M., Mazur, M. (2006)** . Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-biological interactions*. **160**: 1-40.

**Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T. D., Mazur, M., Telser, J. (2007)** . Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Biocell*. **39**: 44-84.

**Van Acker, S. A. B. E.; Van Den Berg, D.-j.; Tromp, M. N. J. L.; Griffioen, D. H.; Van Bennekom, W. P.; Van Der Vijgh, W. J. F.; Bast, A.(1996)** .Structural aspects of antioxidant activity of flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*, 20, (3), 331-342

**Vasconcelos SML ; Goulart MOF; Moura JBF ; Manfredini V ; Benfato M ; Kubota LT . ( 2007) .** Espécies reactivas de oxigénio et de nitrogénio , antioxydants ,marcadores de dano oxidative em sangue humano : principais métodos analiticoa parasua determinação .Quim Nova ; 30(5) : 1323-38

**Vierling, E. (2008).** Aliments et boissons : filières et produits. *Wolters Kluwer France Edition*, p 153.

**-W-**

**Waksmundzka-Hajnos, M. & Sherma, J. (2011).** High Performance Liquid Chromatography in Phytochemical ience. *Chromatographic Science Series*, 477-478.

**Walle, T . (2004).** Absorption and metabolism of flavonoids. *Free Radical Biology and Medicine*, 36, (7), 829-837.

**Wang, C. Y. and Chau, L. Y. (2010).** "Heme oxygenase-1 in cardiovascular diseases: molecular mechanisms and clinical perspectives." *Chang Gung Med J* 33(1): 13-24.

**Wassmann ,S . Wassmann , K . Nickenig ; G. (2004) .** Modulation of oxidant and antioxidant enzyme expression and function in vascular cells . *Hyperten* .Vol 44: 381-386

**Williams R. I., Spencer J. P., Rice-Evans C .( 2004) .** Flavonoids: Antioxidants or signalling molecules. *Free Radic Biol Med*, 36(7): 838-849.

**Woff K.L. T. Liu R.H. (2008) .** Structure –activity relationships of flavonoids in the cellulaire antioxidant activity assay .*J.Agriculture .Food chem. , 56,8404-8411*

**Wolin , M.S.Ahmed , M .Gupte ,S.A. (2005) .** Oxidant and redox signaling in vascular oxygen sensing mechanisms : basic concepts , current conteroversise , and potential importance of cytosolic NADPH .*Am J Physiol Lung cell Mol physiol* .Vol .289 : 159-173

**-X-**

**Xin Dong ; Wenqing Xu ; Robert A ; Sikes ; Changqing Wu .( 2012 ) .** Apoptotic effects of cooked in vitro digested Soy On human Prostat cancer cells –*Food chemistry ; 135: 1643 -1652*

**Xiuzhen, H.,Tao, S.,Hongxiang, L.(2007).**Dietary Polyphenols and Their Biological Singnificance *International Journal of Molecular science , 8 : 950- 988*

**XU ,Y.C ; Leung , S .W S ; Yeung , D.K.Y; HU, L.U. chen , G.H; Che , C.M; Mum , R.Y.K. ( 2007)** .Structure –activity relation of flavonoids for Vasculare relasction in procine cormary artey . *Phytochemistry , 68 : 1179 -1188 .*

**-Y-**

**Yeon SC, Hyon GJ, Kun HS, et al. (2001)** .Effects of naturally occurring prenylated flavonoids on enzymes metabolizing arachidonic acid: Cyclooxygenases and lipoxygenases. *Biochem Pharmacol* 62 (9): 1185-91

**Yongmoon, H. (2005).***Ginkgo* terpene component has an anti-inflammatory effect on *Candida albicans*-caused arthritic inflammation. *Int Immunopharmacol* ,5 (6), 56-1049

**Yoshikawa T., Yamamoto Y., Naito Y., Toyokuni S.( 2000).** Free radical in chemistry, biology and medicine. Ed. *Oica International*, London, pp: 31-42.

**-Z-**

**Zhihua ;J. Elias ; S.J.A. Ying ,M. Linda ; J.Jiming ; S. Siqu ; Z. Shujun ; L .Ruiying ; W. Tianzhu ; Z. Ganglin ; Y . Junqiu ; L . Jiacong ; S. Guimin , L . ( 2004) .** Expression of Selenocysteine containnig glutathion S-transferase in *Escherichia coli* . *Biochem and Bioph Res commun* .Vol 321 : 94- 101

Présenté par : **BOUGHELLOUT MANEL**

Date de soutenance : 15/06/2015

**AMARA TAKOUA**

**Thème :**

**Les Effets protecteurs des plantes Médicinales contre le Stress Oxydatif**

**Nature du diplôme :** Master II

**Domaine :** Sciences de la Nature et de la vie

**Mention :** Toxicologie et santé

**Résumé :**

Le stress oxydant est un type d'agression des constituants de la cellule dû aux (ROS) et il y a 2 source endogène et exogène .

on Peut contrôler ces attaques à l'aide de certains antioxydants qui se sont avérés efficaces contre le stress oxydatif, y compris les flavonoïdes qui sont un composé de polyphénols ils sont extraits de plantes médicinales et ont la capacité de réduire le niveau de radicaux libres dans le corps à son intervalle normale ce qui protège le corps contre plusieurs maladies .

**Mot clés :**

**Stress oxydant , Radicaux libres , Antioxydants , plantes Médicinales , polyphénols , Flavonoïdes**

**Devant le jury :**

**Président du jury :** Mr. Lalaoui Korrich

Prof. Université Mentouri-Constantine.

**Rapporteur :** Mr. Boulkendoul Ramzi.

M. A. A . Université Mentouri-Constantine

**Examineurs :** M<sup>me</sup>. Boubakri Nassima

M .A.C .Université Mentouri-Constantine

M<sup>elle</sup>. Ihoual Safia

M .A.A Université Mentouri- Constantine