

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم: الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Alimentaires

Spécialité: Biochimie de la Nutrition

Intitulé :

---

# Le rôle des plantes médicinales dans la prévention contre les dommages oxydatifs

---

Soutenu le 01/12/2020 Par

Mlle M'CILI Marwa

&

Mlle MELGHID Iméne

Membre de jury :

Président du jury : Mme Leila BENNAMOUN (MCB - UFM Constantine1).

Rapporteur : Mme Nacera BAALI (MCB - UFM Constantine1).

Examineur : Mme Salha BOUZID (MCB - UFM Constantine1).

Année universitaire : 2019/2020

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية



RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE



جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم: الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière: Sciences Alimentaires

Spécialité: Biochimie de la Nutrition

Intitulé :

---

## Le rôle des plantes médicinales dans la prévention contre les dommages oxydatifs

---

Soutenu le 01/12/2020 Par

Mlle M'CILI Marwa

&

Mlle MELGHID Imène

Membre de jury :

Président du jury : Mme Leila BENNAMOUN (MCB - UFM Constantine1).

Rapporteur : Mme Nacera BAALI (MCB - UFM Constantine1).

Examineur : Mme Salha BOUZID (MCB - UFM Constantine1).

Année universitaire : 2019/2020

# بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

«رَبِّ أَوْزَعْنِي أَنْ أَشْكُرَ نِعْمَتَكَ الَّتِي أَنْعَمْتَ

عَلَيَّ وَعَلَىٰ وَالِدَيَّ وَأَنْ أَعْمَلَ صَالِحًا تَرْضَاهُ

وَأَصْلِحْ لِي فِي ذُرِّيَّتِي ۗ إِنِّي تُبْتُ إِلَيْكَ وَإِنِّي

مِنَ الْمُسْلِمِينَ»

صدق الله العظيم





## *Remerciement*

*A*vant toute chose nous rendons grâce à **ALLAH** le tout puissant de nous avoir accordé la force, donné le courage et la volonte de poursuivre nos études.

Nous exprimons nos vifs remerciements

*À* Mme Nacera BAALI (Docteur à l'université des Frères Mentouri)

Nous ne saurions jamais oublier sa disponibilité, Sa compétence et la confiance qu'elle nous a témoignée et ont été déterminantes dans la réalisation de notre travail de recherche.

Pour ses efforts afin de nous encadrer et de nous orienter. Merci Mme d'avoir été très patiente avec nous et merci pour tous les efforts que vous avez déployés pour nous.

*À* Mme Leila BENNAMOUN (Docteur à l'université des Frères Mentouri)

Pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant de présider

Le jury de ce mémoire, malgré les contraintes de temps que vous rencontrez.

*À* Mme Salha BOUZID (Docteur à l'université des Frères Mentouri)

Vous n'avez pas hésité à accepter de faire partie de notre jury.

*N*os remerciements vont également à tous nos enseignants **de la faculté de sciences de la nature et la vie** Notamment toute l'équipe du département

**Biochimie et Biologie Cellulaire Et Moléculaire'.**

*Marwa et Iméne*



# Dédicace

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, le respect, le dévouement et l'estime qui j'ai toujours eu pour vous. Je dédie ce modestes travail. À mon très cher père *Faride* et À ma rein très chère mère *Aaziza*. Les plus douces et les plus merveilleux de tous les parents. A les deux qui m'a tout donné sans compter l'amour, les efforts et tous qu'est bons jour et nuit pour mon Éducation, et mon bien être. Ce travail est le fruit de vous sacrifices. Puisse Dieu tout Puissant vous protéger du mal, vous procurer longue vie, santé et bonheur afin que je puisse vous rendre un minimum de ce que je vous dois. Sans vous, je ne suis rien

Je t'aime papa et maman

À la prunelle de mes yeux, ma seul sœur *Safaâ*.

À mon cher et adorable ma seul frère *Alaâ Édin*.

Je vous souhaite tout le bonheur du monde.

À Monsieur *F Chan*, vous avez toujours soutenu et cru on moi Merci beaucoup d'être toujours là pour moi.

À chers Grands-mères *Kamir* que Dieu vous garde pour nous, à la mémoire de mes grands-pères *kamal*, *Mouhemed* et ma grande mère *Aïsha* j'aurais tant aimé que vous soyez présents. Que Dieu ait vos âmes dans ses saintes miséricordes À mes chers oncles, mes chères tantes, leurs épouses et époux, À mes cousins et cousines, surtout ma tante *Hanane*, *Hassiba* et sa petite *Loujaïna* les petits *Isleme* et *Anème* et ma cousine *Douâa*. À mes amies de toujours : *Imene*, *Dalila*, *Ikhlass*.

À ma binôme *Imene* pour son soutien moral sa patience tout au langue de ce projet, En souvenir de notre sincère et profond e amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble. Merci d'être ma sœur mon âme que Dieu te protège



*M'cili Marwa*

## *Dédicace*

Chers parents ... ma très chère mère *Malika* tu m'as donné la vie, la tendresse et le courage pour réussir toute ce qu'il je peux t'offrir, ne pourra exprimer l'amour qui je te porte, en témoignage de mon profond cœur, je t'offre ce modeste travail pour tes sacrifices, puisse dieu, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

Mon très cher père *Hocine*, l'épaule solide, aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours pour vous, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être, que Allah te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

À mes adorables frères *Abd Nasser*, *Abd Rahim* et sa femme *Sawsen*,  
*Yousef* et sa femme *Sameh*,

Ma belle-sœur *Zainb* et son mari *Said*, et leurs enfants mon bel ange *Chams Eddine*,

Et ma belle petite fille qui a le plus beau sourire *Maram*,

Qui ont toujours été à mes côtés avec leur amour et leur soutien.

A ma grande et adorable famille, oncles, tantes et spécialement cousins et cousines,  
avec tout mon amour envers vous

Un énorme Merci pour des personnes les plus chères à mon cœur les  
meilleures amies de ma vie *Amira*, *Chaïma*, *Dalila*, *Hadjer*,  
*Houda*, *Fatiha*, *Leïla* et *Widad*.

Mes dédicaces vont spécialement à mon adorable binôme *Marwa* qui au fil du  
temps, est devenue une sœur, et grâce à qui ces durs mois de travail ne  
ressemblaient qu'à de vrais moments de plaisir et de partage. Je tiens aussi à  
adresser un grand merci pour ses adorables parents pour leur gentillesse et leur  
aimable accueil.

*Melghid Iméne*



## Résumé

Le stress oxydant est lié à de nombreuses pathologies, par exemple l'athérosclérose, les cancers, le diabète de type 2, les maladies neurodégénératives et rhumatismales. C'est pour cela que la recherche sur les antioxydants dans les plantes s'est beaucoup développée ces dernières années, afin de permettre de trouver les meilleurs antioxydants possibles dans l'espoir de protéger notre santé et même guérir ces différentes maladies. D'autre part, l'alimentation joue un rôle très important dans l'apport en antioxydants exogènes qui vont venir soutenir l'effet des antioxydants endogènes. En effet, les antioxydants sont principalement apportés par les végétaux, on y retrouve notamment les polyphénols (acides phénoliques, flavonoïdes, lignanes, Stilbénes), les vitamines (vitamine E, vitamine C et vitamine A) ainsi que les oligoéléments (cuivre, manganèse, sélénium et zinc).

C'est en ce sens que l'étude de l'activité antioxydante des plantes est aujourd'hui devenue importante, car on peut retrouver dans les végétaux de puissants antioxydants. L'Algérie, par la richesse et la diversité de sa flore, constitue un véritable réservoir phylogénétique, avec environ 4000 espèces et sous-espèces de plantes vasculaires. Dans cette analyse bibliographique, nous avons présenté l'activité antioxydante, hépatoprotectrice et antidiabétique de quelques plantes médicinales, largement utilisées par la population pour se soigner. La diversité des connaissances sur les plantes Algériennes ouvre de nouvelles perspectives de recherche qui peuvent avoir des impacts positifs dans la prévention des diverses pathologies humaines.

**Mots clés :** Plantes médicinales, polyphénols, protection hépatique, anti-diabète,

Antioxydant, stress oxydative.

## **Abstract**

Oxidative stress is linked too much pathology, for example atherosclerosis, cancers, type 2 diabetes, neurodegenerative and rheumatic diseases. This is why research on antioxidants in plants has developed a lot in recent years, in order to find the best possible antioxidant in the hope of protecting our health and even curing these different diseases. On the other hand, food plays a very important role in the supply of exogenous antioxidants, which will support the effect of endogenous antioxidants. In fact, plants mainly provide antioxidants; they include poly phenols, vitamins as well as trace elements.

It is in the sense that the study of the antioxidant activity of plants has now become important, because powerful antioxidants can be found in plants. Algeria, through the richness and diversity of its flora, constitutes a veritable phylo-genetic reservoir, with approximately 4000 species and subspecies of vascular plants. In this literature review, we presented the antioxidant, Hepato-protective and anti-diabetic activity of some medicinal plants, widely used by the population for treatment. The diversity of knowledge on Algerian plants opens up new research perspectives that can have positive impacts in the prevention of various human pathologies.

**Key words:** Medicinal plants, poly-phenols, Hepato-protection, anti-diabetic, antioxidant, oxidative stress.

## ملخص

يرتبط الإجهاد التأكسدي بالعديد من الأمراض، على سبيل المثال تصلب الشرايين والسرطانات والسكري من النوع 2 والأمراض العصبية التنكسية والروماتيزم. هذا هو سبب البحث عن مضادات الأكسدة في النباتات لقد تطورت كثيرًا في السنوات الأخيرة، من أجل العثور على أفضل مضادات الأكسدة الممكنة على أمل حماية صحتنا وحتى الشفاء من هذه الأمراض. من ناحية أخرى، يلعب النظام الغذائي دورًا مهمًا جدًا في تناول مضادات الأكسدة ذاتية النمو. في الواقع تنسب مضادات الأكسدة بشكل أساسي عن طريق الأدوية البيطرية على وجه الخصوص هنالك البوليفينول) الأحماض الفينولية، الفلافونويد، قشور الستيلين (الفيتامينات) فيتامين هـ، فيتامين ج، فيتامين أ (وكذلك العناصر النزرة) النحاس، المغنيزيوم، السيلينيوم والزنك).

وبهذا المعنى فإن دراسة النشاط المضاد للأكسدة للنباتات اليوم تصبح مهمة، لأننا نجد في النباتات مضادات الأكسدة القوية، تشكل الجزائر من خلال ثراء وتنوع نباتاتها، خزانا حقيقيا، النشوء والتطور مع حوالي 4000 آلاف نوع ونوع فرعي من النباتات الوعائية في مراجعة الأدبيات هذه قدمنا نشاط مضادات الأكسدة، وقائي الكبد ومضاد السكري لبعض النباتات الطبية والتضخم يستخدمه السكان للعلاج. تنوع المعرفة حول النباتات الجزائرية تفتح آفاق بحثية جديدة قد يكون لها التأثيرات الإيجابية في الوقاية من الأمراض البشرية المختلفة.

**الكلمات المفتاحية:** نباتات طبية، بوليفينول، حماية الكبد، مضاد لمرض السكر، مضادات الأكسدة، الإجهاد التأكسدي.



# ***Table de matières***



**Remerciements.**

**Dédicaces.**

**Liste des abréviations**

**Liste Des Tableaux et Figures**

**Introduction.....1.**

## **Chapitre I: Stress Oxydatif et Dommages Oxydatifs.**

**I. Stress oxydant..... 3.**

**I.1.Radicaux libre..... 3.**

**I.1.1. Source des radicaux libre..... 6.**

**I.1.1.A. Chaine respiratoire mitochondriale..... 7.**

**I.1.1.B. NAD (P) H oxydase ..... 7.**

**I.1.1.C. Xanthine oxydase.....8.**

**I.1.1.D. Enzymes du réticulum endoplasmique..... 8.**

**I.1.2. Conséquences biochimique des ERO..... 9.**

**I.1.2.A. Oxydation des composés lipidiques..... 9.**

**I.1.2.B. Dégât aux protéines..... 10.**

**I.1.2.C. Attaque à ADN..... 12.**

**I.1.2.D. Inflammation..... 13**

**I.2. Système de défense (Antioxydants).....13.**

**I.2.1. Antioxydants endogènes..... 14.**

I.2.1.A. Super oxydase dismutase (SOD).....	14
I.2.1.B. Catalase (CAT).....	15.
I.2.1.C. Glutathion réduit.....	15.
I.2.1.D. Glutathion peroxydes (GPX).....	15.
I.2.1.E. Glutathion réductase (GR).....	16.
I.2.1.F. Glutathion-S-Transférase (GST).....	16.
I.2.2. Antioxydants exogènes.....	17.
I.2.2.A. Vitamine E et C.....	18.
I.2.2.B. Oligoéléments.....	18.
I.2.2.C. Polyphénols.....	29.

## **Chapitre II : Plantes Médicinales et Polyphénols**

II.1. Historique.....	20.
II.2. Mode d'utilisation des plantes médicinales.....	21.
II.3. Plante médicinales et phytothérapie.....	22.
II.4. Médicament a base des plantes.....	23.
II.5. Polyphenols.....	24.
II.5.1. Biosynthèses des polyphénols.....	24.
II.5.2. Classification des polyphénols.....	27.
II.5.2.A. Acide phénolique.....	28.
II.5.2.B. Flavonoïdes.....	28.
II.5.2.C. Lignanes .....	28.
II.5.2.D. Stilbénes.....	29.

II.5.2.E. Tanines.....	29.
------------------------	-----

## **Chapitre III : Plantes Médicinales et Potentiels Thérapeutiques.**

III.1. Activité biologique des polyphénols.....	30.
III.1.1. Activité antioxydante .....	31.
III.1.1.1. Mécanisme d'action.....	31.
III.1.1.1.A. Piégeage des radicaux libres .....	32.
III.1.1.1.B. Inhibition enzymatique .....	33.
III.1.1.1.C. Chélation des métaux.....	34.
III.1.1.2. Méthode d'évaluation du potentiel antioxydante.....	34.
III.2. Activité hépatoprotectrices.....	35.
III.2.1. Inducteurs de l'hépatotoxique.....	37.
III.2.1.A. Alcool.....	38.
III.2.1.B. Paracétamol .....	38.
III.2.1.C. CCL4 .....	40.
III.2.2. Plantes Algériennes et hépto-protection.....	41.
III.3. Activité antidiabétique .....	45.
III.3.1. Diabétogènes.....	45.
III.3.2. Plantes Algériennes et diabète.....	46.
III.4. Activité anti cancer.....	50.
Conclusion et perspective .....	54.
Références bibliographiques .....	56.

Annexes

## *Liste des abréviations*

<b>ERO</b>	Espèces Réactives de l'oxygène.
<b>ERN</b>	Espèces Réactives de l'azote.
<b>RLO</b>	Radicaux Libres Oxygénés.
<b>NOX</b>	Oxide de Nitrogène.
<b>NO</b>	Monoxide d'azote.
<b>P450</b>	Cytochromes P450.
<b>NADPH</b>	Nicotinamide Adénine Di Nucléotide Phosphate.
<b>NADH</b>	Nicotinamide Adénine Di Nucléotide Réduite.
<b>LDH</b>	Lactate Déshydrogénase Ou Déshydrogénase Lactique.
<b>SOD</b>	Superoxyde Dismutase.
<b>CAT</b>	Catalase.
<b>GSH</b>	Glutathion.
<b>GSSG</b>	Glutathion Oxydée.
<b>GR</b>	Glutathion Réduite.
<b>GST</b>	Glutathion Transférase.
<b>MDA</b>	Malon dialdéhyde
<b>ALT</b>	Alanine Aminotransférase.
<b>ALP</b>	Phosphatase Alcaline.
<b>ALP</b>	Phosphatase Alcaline.
<b>AST</b>	Aspartate Aminotransférase
<b>TNF-<math>\alpha</math></b>	Facteur de Nécrose Tumorale-alpha
<b>DPPH</b>	2,2-Diphényl-1-Picrylhydrazyl
<b>ABTS</b>	Acide 2,2'-Azino-Bis(3-Ethylbenzothiazoline-6 Sulfonique)

<b>CCL 4</b>	Tétrachlorure de Carbone
<b>APAP</b>	Paracétamol
<b>STZ</b>	Streptozotocine
<b>MDA-B231</b>	Epithelial Human Breast Cancer Cell Line
<b>Skw 6.4</b>	B-lymphoblastoid cell line
<b>Jurkat</b>	immortalized line of human T lymphocyte cells
<b>Hep G2</b>	Human Liver Cancer Cell Line
<b>SK-N-BE</b>	Neuroblastoma Cell Line
<b>MCF-7</b>	Human Breast Cancer Cell Lin
<b>ERK</b>	Récepteurs à Activité Tyrosine Kinase

<b>Tableau1</b>	Principales espèces réactives de l'oxygène.	<b>5</b>
<b>Figure 1</b>	Voies biochimiques impliquées dans la formation de radicaux libres	<b>4</b>
<b>Figure 2</b>	Différents Sources des ERO.	<b>6</b>
<b>Figure 3</b>	Processus de la peroxydation lipidique	<b>10</b>
<b>Figure 4</b>	Protéine oxydation	<b>11</b>
<b>Figure 5</b>	Altération d'ADN par les ERO	<b>12</b>
<b>Figure 6</b>	Les principales enzymes antioxydants	<b>14</b>
<b>Figure 7</b>	Rôle de la vitamine E et C dans la terminaison de la peroxydation	<b>18</b>
<b>Figure 8</b>	Biosynthèse des polyphénols	<b>25</b>
<b>Figure 9</b>	Végétaux riches en polyphenols	<b>26</b>
<b>Figure 10</b>	Déficient classe des polyphénols	<b>27</b>
<b>Figure 11</b>	Divers effets thérapeutiques de polyphénols issus d'une même de la Plante	<b>31</b>
<b>Figure 12</b>	Pouvoir antioxydant direct de la quercetin vis-à-vis de l'anion Superoxyde ( $O_2^{\cdot -}$ )	<b>33</b>
<b>Figure 13</b>	Neutralisation d'un radical peroxyde ( $ROO^{\cdot}$ ) par un polyphenols	<b>33</b>
<b>Figure 14</b>	Evaluation de l'activité antioxydant par le teste anti-radicaux libres (DPPH et ABTS)	<b>35</b>
<b>Figure 15</b>	Effet protecteur de nombreuses plantes médicinales	<b>36</b>
<b>Figure 16</b>	Les inducteurs de l'hépatopathologie	<b>37</b>
<b>Figure 17</b>	Mécanisme de la toxicité hépatique par l'alcool	<b>38</b>
<b>Figure 18</b>	Mécanisme commune de la diabétogènes par alloxane streptozotocine	<b>47</b>



# *Introduction*



Après la découverte des radicaux libres dans les systèmes biologiques il y a un peu plus de 55 ans, Harman évoque pour la première fois en 1956 l'hypothèse selon laquelle l'accumulation des dommages moléculaires et cellulaires causés par les radicaux libres centrés sur l'oxygène (Espèces Réactives de l'oxygène, ERO) serait responsable des phénomènes pathologiques. Ces radicaux sont par définition des espèces chimiques possédant un électron célibataire sur leur couche périphérique, ce qui leur confère un fort degré de réactivité destructive pour les cellules créant un état de stress oxydatif (**Favier, 2006**). Cette situation oxydative est une circonstance anormale que traversent parfois nos cellules ou un de nos tissus lorsqu'ils sont soumis à une production, xénobiotiques, ...), de radicaux libres oxygénés qui dépasse leurs capacités endogène (mitochondrie, NADPH oxydases, ...) ou exogène (médicaments, radiation, antioxydants (**Sachse and Wolf, 2017**)).

L'excès de radicaux libres non neutralisés par les défenses est très dommageable pour les macromolécules essentielles de nos cellules, entraînant anomalies d'expression des gènes et des récepteurs membranaires, prolifération ou mort cellulaire, troubles immunitaires, mutagenèse... etc (**Fetoni et al., 2019**). De nombreuses affections humaines ou animales incluent donc un stress oxydant dans leur pathogenèse au même titre que l'inflammation à laquelle il est souvent associé. Dans plusieurs maladies déclenchant originel. C'est le cas des cancers, des pathologies hépatiques, des maladies graves, notamment celles liées au vieillissement, le stress oxydant est le facteur neurodégénératif et le diabète. Il semble donc important de tester l'effet thérapeutique des molécules antioxydantes naturelles ou de synthèse qui peuvent agir dans la prévention des maladies dégénératives à la condition d'être apportées très tôt avant l'apparition de mécanismes induits irréversibles, et à doses modérées car la production basale de radicaux libres est indispensable à de nombreuses fonctions et ne doit pas être supprimée.

Face aux limites thérapeutiques des médicaments chimiques, le développement de la recherche sur les plantes médicinales a été orienté vers l'obtention de phytomédicaments. Les plantes représentent l'essentiel de la pharmacopée et l'avènement de la chimie moderne. Quelles que soient les parties et les formes sous lesquelles elles sont utilisées, les plantes sont extrêmement riches en composés

Polyphénoliques, elles contiennent de structures chimiques complexes (**Chagas et al., 2015 ; Kim et al., 2016**).

L'effet protecteur des polyphénols a été attribué à leurs propriétés antioxydantes, susceptibles de prévenir des dommages oxydatifs moléculaires et cellulaires induisant diverses pathologies (**Chagas et al., 2015**). En revanche, de nombreux travaux suggèrent que les polyphénols ont la capacité de réguler une diversité de processus cellulaires et moléculaires par interaction avec des cibles protéiques, leur conférant des propriétés anti-athérogéniques, anti-inflammatoires, antidiabétiques, anticarcinogéniques et neuroprotectrices (**Bjørklund et al., 2018**). Les polyphénols sont aussi capables de diminuer d'autres facteurs de risque des maladies cardiovasculaires impliqués dans le syndrome métabolique (hyperglycémie, taux de lipides élevé, insulino-résistance, obésité) (**Amiot et al., 2009**).

De nos jours, malgré le développement de la chimie de synthèse, l'utilisation des plantes médicinales a conservé une large place du fait de leur efficacité dans diverses procédures thérapeutiques. Actuellement, l'utilisation de plantes médicinales occupe une place primordiale dans la vie de l'homme. En effet, les connaissances ancestrales sont transmises de générations en générations, permettant ainsi la conservation de ce savoir. Dans ce contexte, la flore de l'Algérie semble être une source riche et intéressante pour des études ethnomédecines et phytochimiques supplémentaires. Cependant, la flore médicinale algérienne reste méconnue jusqu'à nos jours, car sur les quelques milliers d'espèces végétales, seules 146 sont dénombrées comme médicinales (**Rebbas et al., 2012**).

L'objectif du travail mené a été de dresser d'une part une connaissance du rôle du stress oxydatif dans le développement de certaines pathologies, et d'autre part d'exposer le rôle anti-cancer, antidiabétique et hépato-protecteurs de nombreuses plantes médicinales algériennes. Ce mémoire est constitué de trois chapitres :

**Chapitre I :** Stress oxydatif et dommages oxydatifs.

**Chapitre II :** Plantes médicinales et polyphénols.

**Chapitre III :** Plantes médicinales et potentiel thérapeutique.

Enfin, ce mémoire se clôt par une conclusion et perspectives.



# **Chapitre I :**

**Stress Oxydatif et**

**Dommmages Oxydatifs**





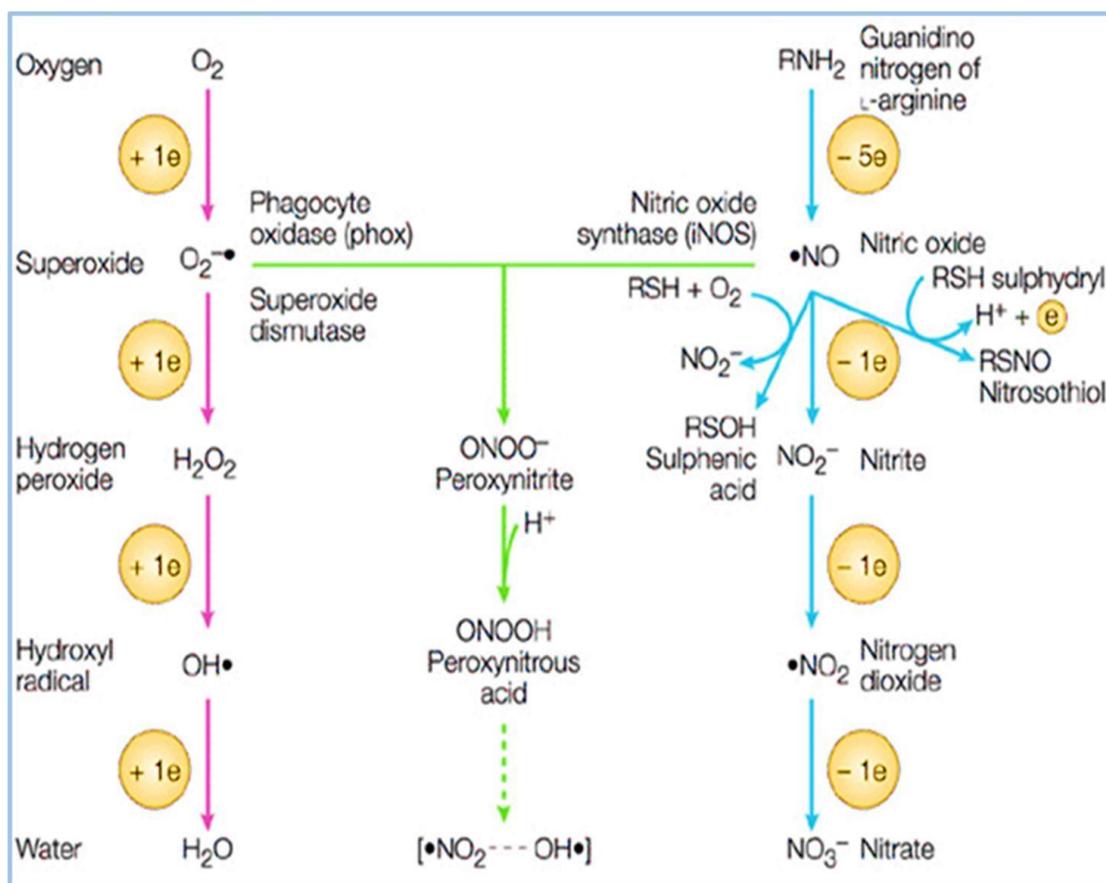
## **I. Stress oxydant**

Après la découverte des radicaux libres dans les systèmes biologiques il y a un peu plus de 55 ans, Harman et ses collaborateurs évoquent pour la première fois en 1956 l'hypothèse selon laquelle l'accumulation des dommages moléculaires et cellulaires causés par les radicaux libres centrés sur l'oxygène serait responsable des phénomènes du vieillissement. En 1991, Sies a défini la notion de stress oxydant comme l'incapacité de l'organisme à se défendre contre l'agression des espèces oxygénées activées (ERO), suite à un déséquilibre lié, soit à une production accrue d'ERO, soit à une diminution de la capacité de défense antioxydante (**Fetoni et al., 2019**). Ces radicaux sont par définition des espèces chimiques possédant un électron célibataire sur leur couche périphérique, ce qui leur confère un fort degré de réactivité (**Migdal and Serres, 2011**). Ils ont été longtemps considérés comme nuisibles, responsables de potentiels dommages à l'ADN, aux protéines et aux lipides. Cependant, la description de la production d'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ) par les cellules phagocytaires dans la lutte contre les pathogènes, celle du rôle biologique du monoxyde d'azote (NO) ainsi que la découverte des enzymes productrices qui leur sont associées soulignent également le rôle physiologique du stress oxydant (**Baudin, 2020**). Le stress oxydant résulte d'un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les capacités de défense antioxydante de l'organisme. Produits de façon continue et élevée, les ERO sont à l'origine d'un stress oxydant avec modifications irréversibles de lipides, de protéines et d'acides nucléiques. Le stress oxydant a été incriminé dans le vieillissement et la physiopathologie de nombreuses maladies.

### **I.1. Radicaux libres**

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les espèces réactives de l'azote (ERA) représentent l'ensemble des espèces oxygénées activées (radicaux libres). Ce sont des entités chimiques, molécules, ou simple atome possédant un ou plusieurs électrons célibataires, ce qui leur confère une grande réactivité. En effet, un radical libre aura toujours tendance à remplir son orbitale en captant un électron pour devenir plus stable:

il va donc se réduire en oxydant un autre composé (**Halliwell, 2006**). Le schéma global de la formation de DRO et les RNS est représenté par la **Figure 1**.



**Figure 1** : Voies biochimiques impliquées dans la formation de radicaux libres Oxygénés (DRO) et nitrés (RNS) (**Fang, 2004**).

Parmi les EROs, on peut distinguer quatre espèces principales : l'oxygène singulet ( $1O_2$ ), l'anion superoxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et le radical hydroxyle ( $\bullet OH$ ). Tandis que, RNS issues du métabolisme de l'azote (via les NO synthases) sont représentées principalement par l'oxyde nitrique ( $NO^{\bullet}$ ) qui est un radical, les oxydes de l'azote, comme l'ion peroxyde nitrite ( $ONOO^-$ ) (**Fang, 2004**). Les principales DRO et NRSs entrant dans les processus physiopathologiques humains sont regroupés dans le **Tableau 1**.

Tableau 1: Principales espèces réactives de l'oxygène (Sahnou n et al., 1997).

Espèces réactives	Réaction de formation	Propriétés
L'Anion Superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ )	Formé par la réduction mono électrique de l'oxygène: addition d'un seul électron $O_2 + 1 e^- \longrightarrow O_2^{\cdot-}$	C'est le radical le moins réactif mais le précurseur des autres ROS
Le Peroxyde d'Hydrogène ( $H_2O_2$ )	Produit à partir de l'anion superoxyde, réaction catalysé par la <i>superoxyde dismutase</i> . $O_2^{\cdot-} + O_2^{\cdot-} \xrightarrow{SOD, 2 H^+} H_2O_2 + O_2$	La majeure partie de la toxicité de l'eau oxygénée provient de sa capacité à générer le radical hydroxyle ( $OH^\circ$ )
Le Radical Hydroxyle ( $OH^\circ$ )	formé par la réaction de <i>Fenton</i> à partir d' $H_2O_2$ en présence de métaux de transition: L'ion ferreux réagit avec le peroxyde d'hydrogène $H_2O_2 + Fe^{2+} \longrightarrow \cdot OH + Fe^{3+} + \cdot OH$	Le radical hydroxyle ( $OH^\circ$ ) est le radical le plus avide d'électron et le plus dangereux pour l'organisme
Le Monoxyde d'Azote (NO)	Le NO est formé à partir de l'un des deux atomes d'azote terminal du groupement guanidine de la L-arginine, d'une part, et de l'oxygène moléculaire ( $O_2$ ) d'autre part en présence de cofacteur: NADH, $H^+$ , réaction catalysé par les NO synthase (Nos)	Le NO est un radical libre qui est surtout réputé pour ses propriétés physiologiques (agit sur le tonus vasculaire)
Le Peroxynitrite ( $ONOO^\cdot$ )	En l'absence d'une quantité suffisante de cofacteurs ou de substrat (arginine), les NOS produisent de l'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) plutôt que du $NO^\cdot$ . L' $O_2^{\cdot-}$ produit lie le $NO^\cdot$ pour former du <i>Peroxynitrite</i>	Très réactif et sans doute responsable d'un stress oxydant, Il engendre des oxydations irréversibles et des nitrations diverses (surtouts des résidus tyrosines)

### I.1.1. Sources des radicaux libres

Les ERO peuvent être produites par des agents physiques comme les rayonnements, des réactions chimiques et surtout enzymatiques. En effet, toute réaction impliquant de l'O<sub>2</sub> et un système réducteur de transfert d'électrons est susceptible de libérer des ROS. C'est ainsi que la chaîne respiratoire provoque une libération importante d'ROS. D'autres activités enzymatiques 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 de ROS. Les sources endogènes et exogènes produisant les ROS sont nombreuses (**Figure 2**).

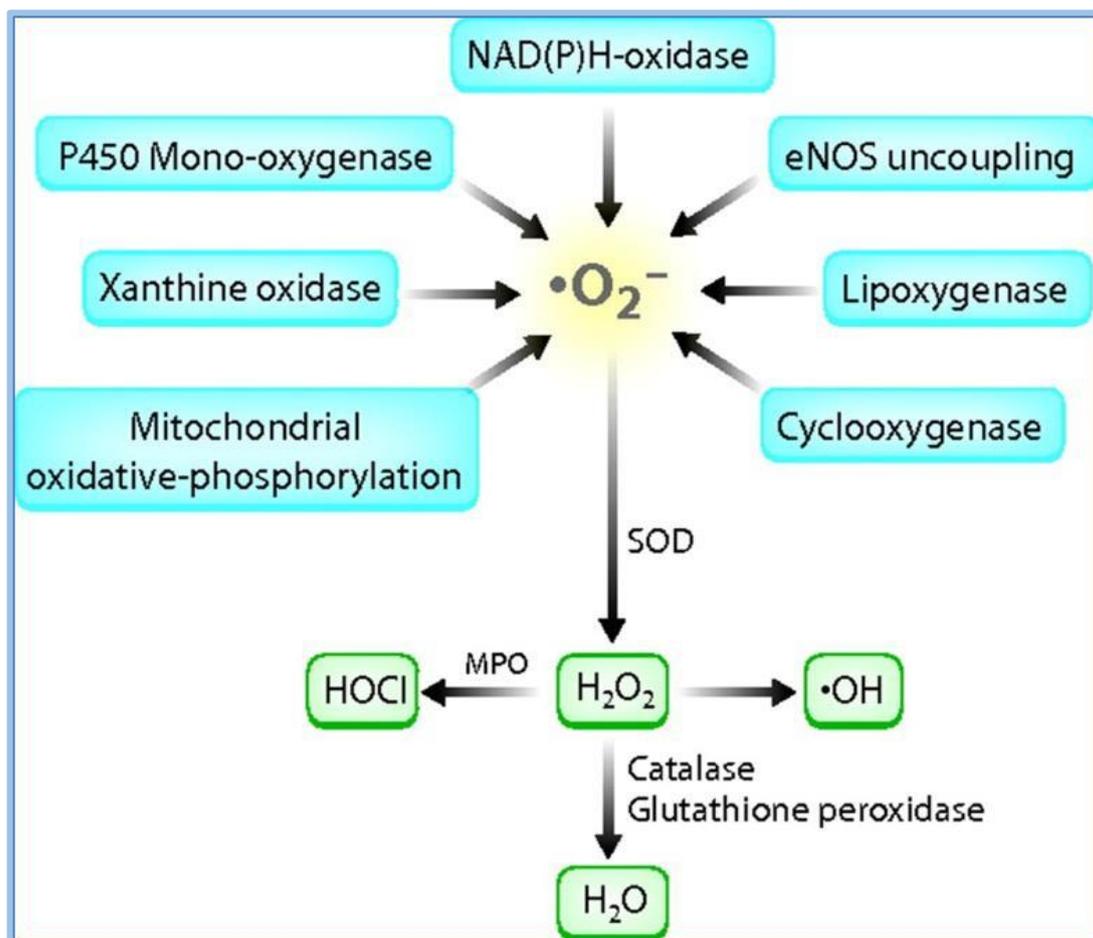


Figure 2 : Différents Sources des ERO (Sachse and Wolf, 2017)

### **A. Chaîne respiratoire mitochondriale**

À l'exception de certains organismes anaérobies et aérotolestants, l'oxygène (ou dioxygène, O<sub>2</sub>) est indispensable à la production d'énergie par de nombreuses formes de vie (animaux, plantes, bactéries). Cette production d'énergie (sous forme d'ATP) appelée phosphorylation oxydative se fait notamment par l'intermédiaire de chaînes de transport d'électrons présentes dans la membrane interne des mitochondries. Lors de la phosphorylation normale, environ 2 % de l'oxygène consommé au niveau mitochondrial sont transformés en radicaux superoxyde (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) lors de la première réduction électronique de l'oxygène. La production de O<sub>2</sub><sup>•-</sup> se fait au niveau de deux sites précis de la chaîne de transport des électrons, soit au niveau du complexe I et III (**Vanova et al., 2020**). Le radical (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) n'est pas une molécule extrêmement réactive, mais elle peut être convertie en H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> par l'enzyme su peroxyde dismutase (SOD) ou en peroxynitrite (ONOO<sup>-</sup> en présence de NO<sup>°</sup>. Le ONOO se transforme rapidement en ONOOH, une molécule très réactive. L'atteinte de la chaîne respiratoire mitochondriale engendre une hyperproduction d'espèces oxygénées réactives, d'autant plus que le système de défense antioxydant mitochondrial (**Migdal and Serres, 2011**).

### **B. NAD (P) H oxydase**

En parallèle de la production d'ERO par le complexe enzymatique mitochondrial de la chaîne respiratoire, la plupart des cellules sont capables de produire des radicaux superoxyde (O<sub>2</sub><sup>•-</sup>) via une activité NAD(P)H oxydase membranaire (NOX). La NOX est une enzyme qui catalyse la réduction mono électronique de l'O<sub>2</sub> en utilisant le NADPH ou le NADH comme donneur d'électrons (**Minh et al., 2015**). La NOX a été initialement étudiée dans les cellules phagocytaires où elle joue un rôle primordial dans la défense contre les pathogènes, mais elle existe également dans toutes les autres cellules non phagocytaires où elle participe à la signalisation cellulaire (**Tavassolifar et al., 2020**).

En plus des NOX, d'autres sources, cytosoliques ou présentes au sein de

différents organites, peuvent produire des ERO. Par exemple, la myeloperoxydase des leucocytes polynucléaires, en présence d'ions Cl<sup>-</sup>, transforme le peroxyde d'hydrogène en hypochlorite n produit très oxydant qui attaque les parois bactériennes (**Phaniendra et al., 2015 ; Bensakhria,2018**).

### **C. Xanthine oxydase**

Est une enzyme soluble qui produit ainsi des ERO. Cette enzyme est présente dans le sang, les cellules endothéliales des capillaires, et dans le foie et l'intestin grêle. La localisation cellulaire de la xanthine oxydase est principalement cytoplasmique. La production des ERO par la xanthine oxydase est faible en condition basale, mais Jouerait un rôle dans les phénomènes d'ischémie – reperfusion (**Khan and Alsahli, 2018**). La xanthine oxydase entraîne la réduction de l'oxygène en (O<sub>2</sub>). Cependant, in vivo, l'essentiel de l'oxydation de la xanthine et de l'hypo xanthine est assuré par la xanthine déshydrogénase qui utilise préférentiellement comme accepteur d'électrons la NAD<sup>+</sup> (**Sachse and Wolf, 2017**).

### **D. Enzymes du réticulum endoplasmique**

Principalement les cytochromes P450 (CYP450) sont des complexes enzymatiques qui utilisent l'O<sub>2</sub> pour oxyder un substrat. Il existe chez l'homme de multiples isoformes des CYP450 qui sont chacun spécifique d'un ou plusieurs substrats. Ces substrats peuvent être un stéroïde, un acide biliaire ou un xénobiotique. La réaction catalysée par le CYP450 peut parfois conduire à la formation d'O<sub>2</sub><sup>•-</sup> lorsque l'O<sub>2</sub> subit une réduction monovalente (**Fukai, 2020**). Dans ce contexte, un certain nombre de xénobiotiques (médicaments tels que le paraquat, le CCL<sub>4</sub> par exemple) provoque l'apparition massive de ERO. La toxicité de nombreux médicaments métabolisés par le foie est due à l'apparition de métabolites oxygénés provenant de l'action du cytochrome P450. Certains peuvent être des RLO et entraîner une peroxydation lipidique (Isoniazide, paracétamol, éthanol). D'autres, tels qu'activation préalable par un cycle d'oxydo-réduction au niveau du réticulum endoplasmique, des mitochondries ou du noyau (**Bhattacharyya et al., 2014**).

- ❖ Les radicaux libres (ERO/ERN) sont également produits par des phénomènes extérieurs à notre organisme (dits exogènes) comme l'exposition aux rayons ultraviolets ou aux rayons X, la pollution présente dans l'air que nous respirons, dans l'eau et dans les aliments que nous consommons ou encore l'exposition à la fumée de cigarette (**Bhattacharyya et al., 2014**).

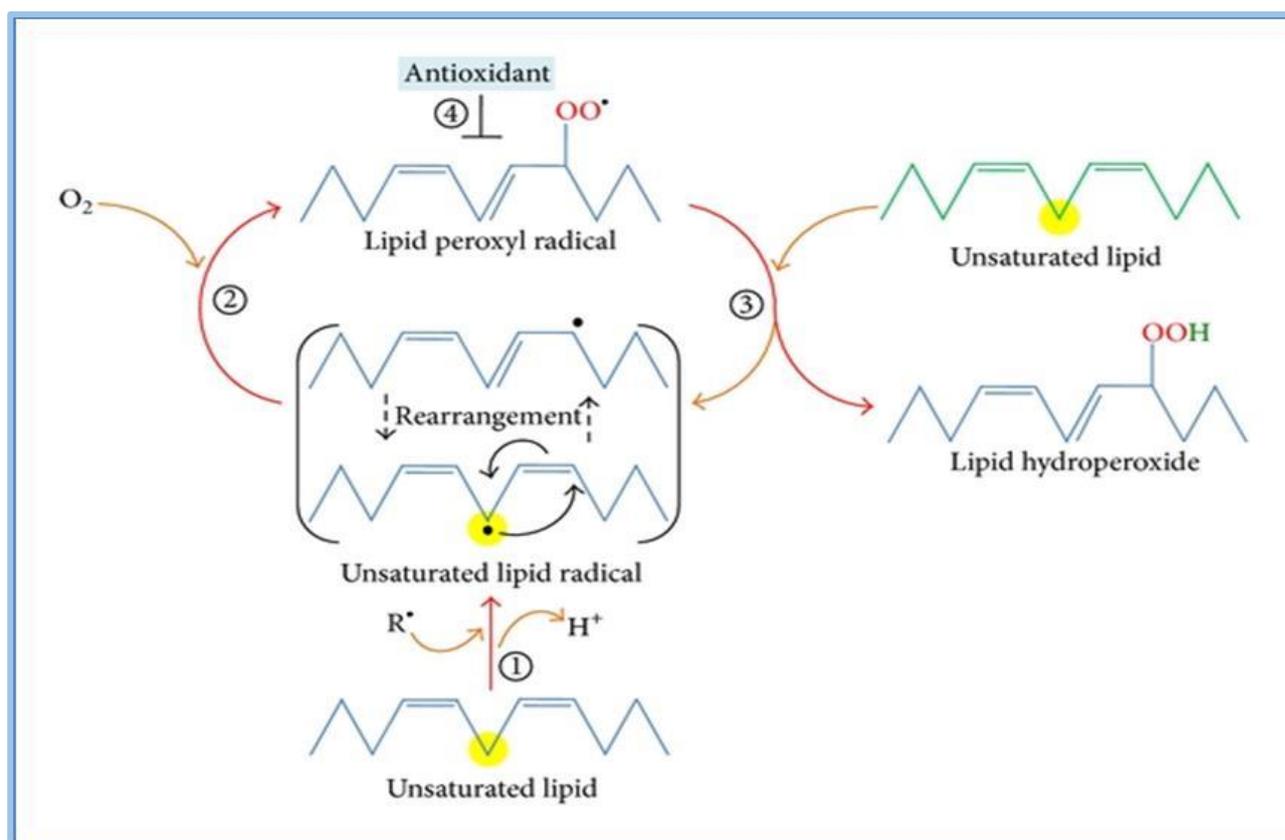
### **I.1.2. Conséquences oxydatifs des ERO**

A concentration élevée, les effets d'ERO deviennent délétères pour les cellules, les tissus et diverses fonctions physiologiques. Les effets néfastes des ERO sont associés aux perturbations du statut redox.

#### **A. Oxydation des composés lipidiques**

Les acides gras polyinsaturés ainsi que les phospholipides membranaires sont les cibles privilégiées des attaques oxydatives. Les membranes sont plus particulièrement visées par le radical hydroxyle capable d'arracher un atome d'hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxydes. Cette réaction de peroxydation lipidique forme une réaction en chaîne (**Bhattacharyya et al., 2014**). La peroxydation lipidique est une conséquence du stress oxydant et aussi un relais pour sa propagation. La première étape appelée phase d'initiation consiste en l'abstraction d'un radical hydrogène porté par un carbone bisallylique appartenant à cette structure 1,4-cis- penta diène. Elle conduit à la formation d'un radical alkyle  $L^\circ$  (**Guichardant et al., 2006**). Les étapes ultérieures sont des étapes de propagation. Ainsi, le radical alkyle peut réagir avec un autre acide gras polyinsaturé LH pour donner un autre radical alkyle qui se réarrange en formant un diène conjugué et un autre radical alkyle  $L^\circ$ . L'attaque de ce radical par une molécule d'oxygène conduit à la formation d'un radical peroxydes  $LOO^\circ$ . Ce dernier va à son tour réagir avec un autre acide gras polyinsaturé pour former un hydro peroxyde d'acide gras et un autre radical alkyle. Les hydro peroxydes formés sont toxiques pour les cellules (**Farmer and Mueller, 2013 ; Ayala et al., 2014**). Ils sont normalement réduits

par une glutathion peroxydase (ou une molécule antioxydant) en acides gras mono hydroxylés. Cependant, l'activité de cette enzyme est diminuée dans le vieillissement et dans le diabète par exemple. Il en résulte un accroissement de la durée de vie de ces hydro peroxydes qui sont instables et se dégradent en de nombreux produits tels que les alcanes, les aldéhydes, etc (**Gaschler and Stockwell, 2017**). La **Figure 3** représente le processus de la peroxydation lipidique



**Figure 3** : Processus de la peroxydation lipidique (Ayala *et al.*, 2014).

### B. Dégât aux protéines

Les protéines les plus sensibles aux attaques radicalaires sont surtout celles qui comportent un groupement sulfhydrile (SH) selon la **Figure 4**. C'est le cas de nombreuses enzymes cellulaires et protéines de transport qui vont ainsi être oxydées et inactivées. D'autres lésions irréversibles conduisent à la formation d'un intermédiaire radicalaire (**Favier, 2003**). La modification structurale mineure d'une protéine peut

induire une modification dans le fonctionnement de celle-ci. Comme pour les lipides, c'est le  $\text{OH}^\circ$  qui est le plus réactif responsable des altérations oxydatives des protéines introduisant de nouveaux groupes fonctionnels telles que les fonctions hydroxyles ou carbonyles qui contribuent aux altérations de la fonction des protéines, la modification de la leur conformation et de leur fragmentation (Avery, 2011 ; Migdal and Serres, 2011). L'oxydation des protéines peut également induire des réticulations inter- et intra protéines par addition d'un groupement lysine sur le groupement carbonyle d'une protéine oxydée, peroxydation d'un groupement sulfhydrile des résidus cystéine formant ainsi des ponts disulfures ou par oxydation des résidus tyrosine formant des ponts Tyr-Tyr (Curtis *et al.*, 2012). De plus, la nitration des protéines addition du peroxydinitrite sur les fonctions tyrosine peut induire de sévères modifications de fonction. En effet, la tyrosine est un acide aminé particulièrement impliqué dans les voies de signalisation, en particulier par les réactions de phosphorylation/déphosphorylation. Ainsi le stress oxydant peut avoir un effet sur la fonction propre d'une protéine mais peut également avoir des répercussions sur l'ensemble de la régulation cellulaire (Fedorova *et al.*, 2014).

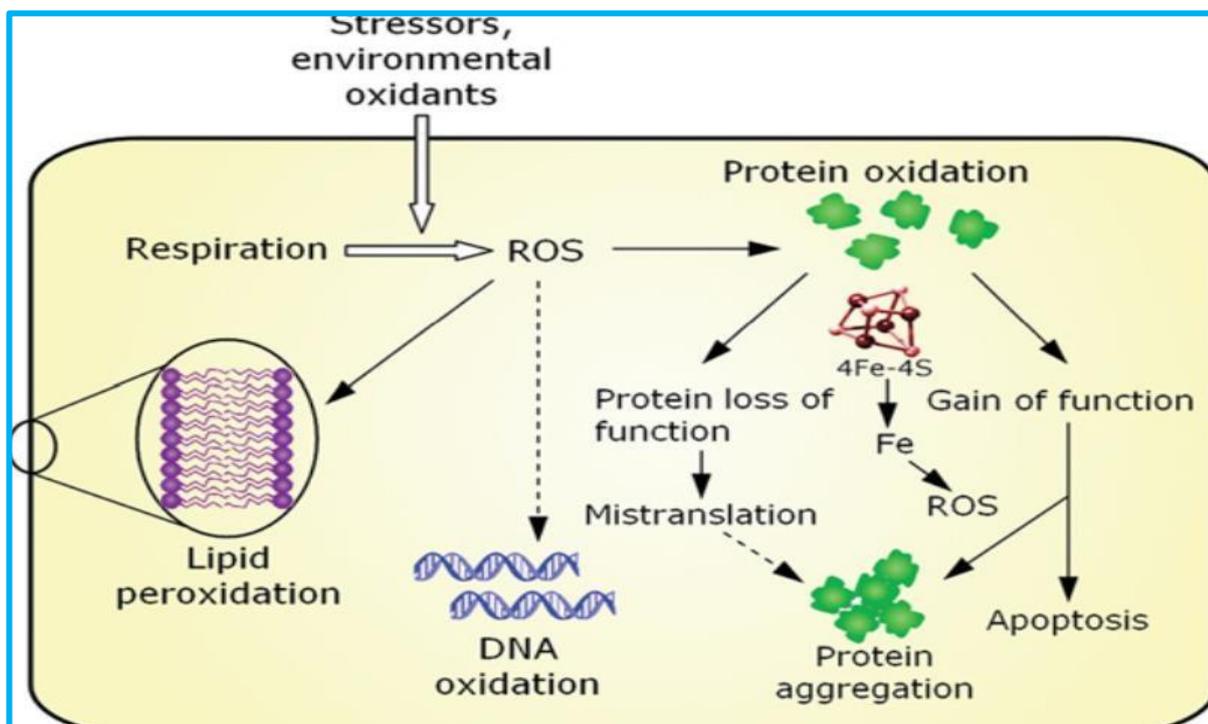


Figure 4: Protéine oxydation (Avery, 2011).

### C. Attaque à ADN

Bien que l'ADN soit la mémoire de toute la composition biochimique des êtres vivants, il s'agit d'une molécule très sensible à l'attaque par les radicaux de l'oxygène figure 05. Parmi dommages oxydatifs médiés par OH, les bases oxydées, les sites abasiques, des adduits intra- caténares, des cassures de brins et des pontages ADN protéines Les bases qui composent l'ADN, et particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation (**Favier, 2003**). 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, 8 oxo adénine 5 hydroxy cytosine, 5 hydroxy méthyl uracile (**Singh et al., 2019 ; Poetsch et al., 2020**). 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. Des dommages indirects peuvent résulter de l'attaque des lipides dont la peroxydation génère des aldéhydes mutagènes, formant des adduits sur les bases de l'ADN de type MDA-guanine (**Pincemail et al., 2001**).

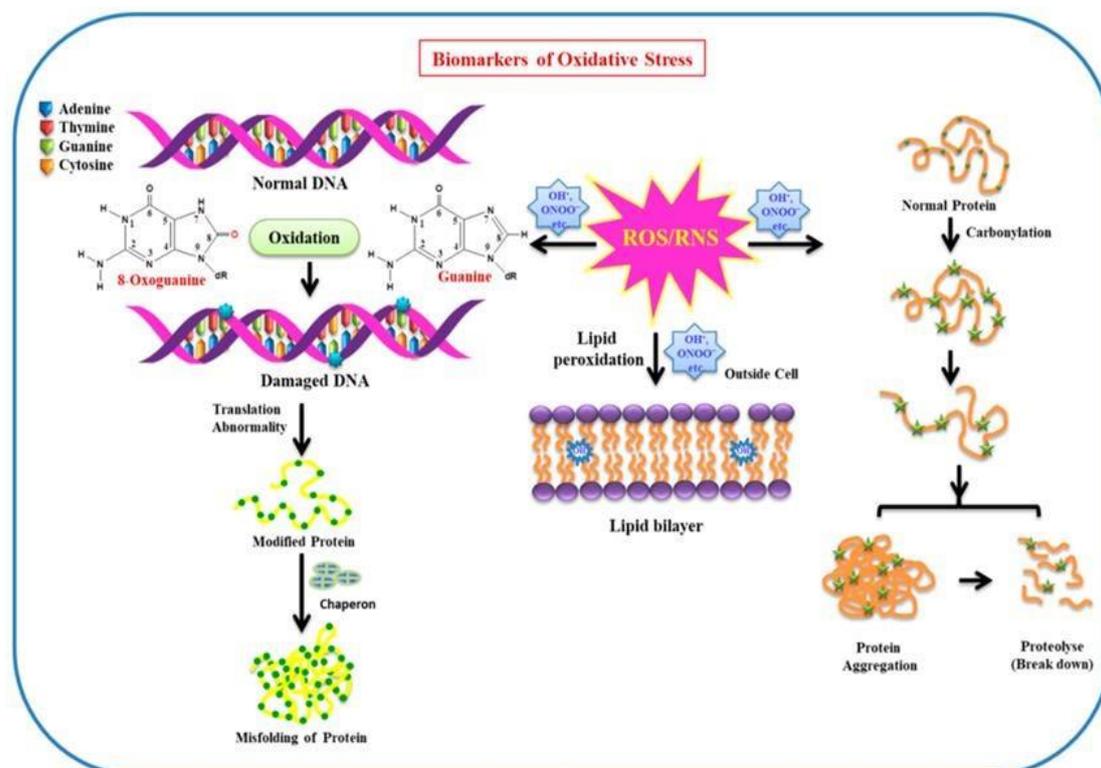


Figure 5 : Altération d'ADN par les ERO (Singh et al., 2019).

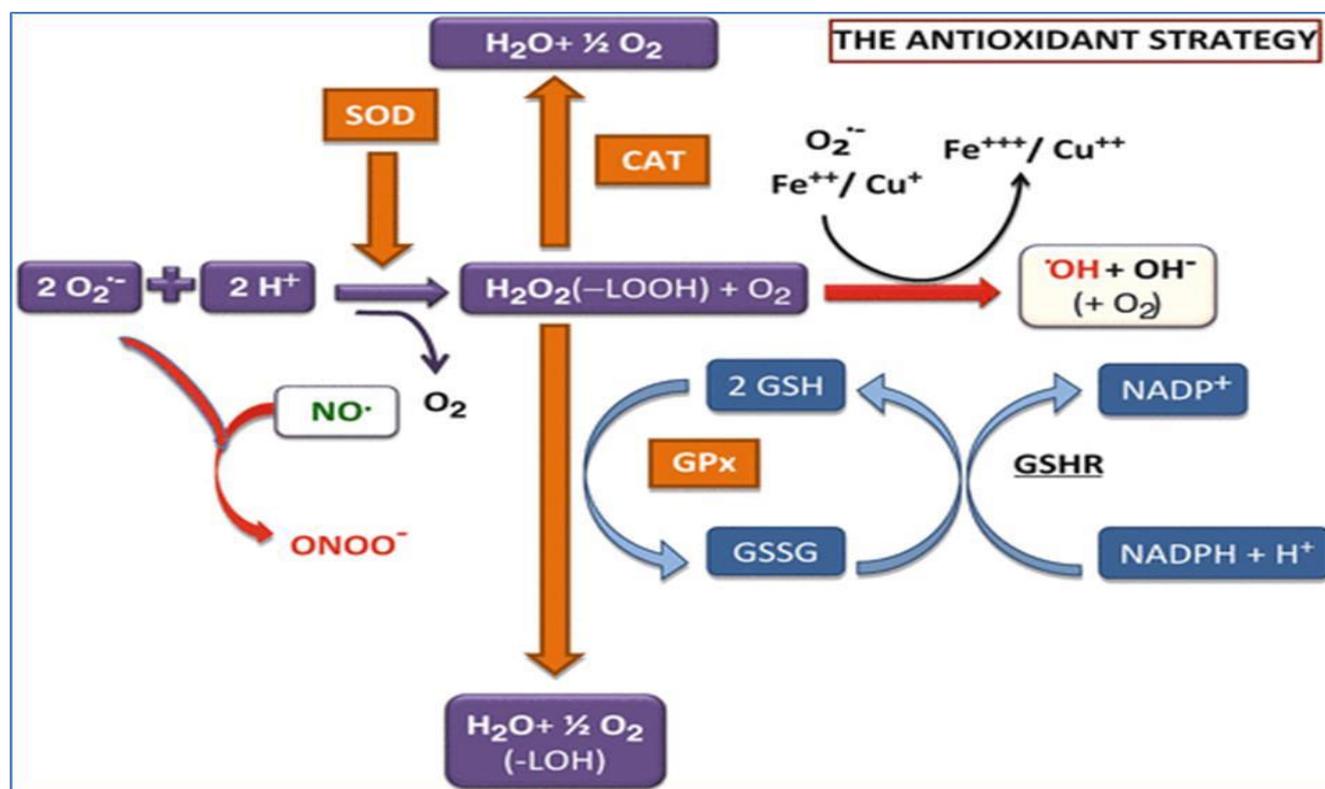
#### **D. Inflammation :**

L'inflammation est une réponse physiologique de défense ou d'adaptation à une agression, qui peut être un microorganisme ou toutes substances particulières ou solubles, étrangères à l'organisme. L'inflammation est caractérisée par l'activation du complexe de la NADPH oxydase pour produire de grandes quantités de ( $O_2^{\circ-}$ ) au niveau de la membrane de cellules phagocytaires. Ce mécanisme, lorsqu'il est contrôlé, est capital dans la lutte anti-infectieuse car il permet la phagocytose des bactéries et des corps étrangers (**Ayala et al., 2014**). Une autre espèce radicalaire, le NO, est-elle aussi produite par les systèmes enzymatiques que sont les différentes NO synthases (NOS), à des fins de médiation par les neurones, les cellules endothéliales ou les macrophages. Rappelons que la production concomitante dans un même lieu de  $NO^{\circ}$  et de superoxyde s'avère très dommageable en donnant naissance aux peroxy-nitrite (**Favier, 2003 ; El-Kenawi and Ruffell, 2017**). Le terme de médiateurs de l'inflammation est très général dans la mesure où il comprend aussi bien des cytokines, des endotoxines, des prostaglandines et des leucotriènes, l'histamine, des microcristaux et des formes REO et beaucoup d'autres produits (**Zeghal and Sahnoun, 2013**). Selon l'origine de la réaction inflammatoire, son évolution diffère pour aboutir au même résultat final c'est-à-dire à une accumulation de polynucléaires neutrophiles au site inflammatoire et à des lésions cellulaires et tissulaires dues aux ERO et aux enzymes protéolytiques libérées par les neutrophiles activés. Si la production de ERO est trop importante et que les systèmes naturels d'épuration sont insuffisants, les cellules sont soumises à un stress oxydatif qui entretient l'état inflammatoire (**Chelombitko, 2018**).

#### **I .2. Système de défense (Antioxydants)**

Les antioxydants sont des substances qui inhibent ou ralentissent l'oxydation d'un substrat. Ils sont présents sous de nombreuses formes et peuvent intervenir en prévention de la formation des radicaux libres, aussi bien que pour participer à leur élimination (antioxydants primaires et secondaires). Pour se protéger du stress oxydant, les organismes ont développé un arsenal d'antioxydants (**Fetoni et al., 2019**). Il existe deux classes d'antioxydants : les endogènes et les exogènes (**Sáez and Están-Capell, 2017**).

Les antioxydants endogènes sont principalement les enzymes superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase dont les mécanismes sont développés plus haut. La deuxième partie permet d'appréhender les antioxydants exogènes qui sont, par définition, apportés de l'extérieur par exemple par l'alimentation. **Figure 6** représente la coopération des différents enzymes antioxydants (**Baudin, 2020**).



**Figure 6** : Les principales enzymes antioxydants (Sáez and Están-Capell, 2017).

### I.2.1. Antioxydants endogènes

Nous verrons ici les principales enzymes permettant de lutter contre le stress oxydant.

#### A. Super oxydase dismutase (SOD)

Il s'agit d'une des premières lignes de défense contre les radicaux libres est l'un des antioxydants enzymatiques intracellulaires les plus efficaces. Le SOD accélère la dismutation de ( $O_2\cdot^-$ ) en  $O_2$  et  $H_2O_2$ . Pour cette raison, cette enzyme représente une partie importante du système de défense contre les radicaux libres. Les différents isoformes se distinguent également par leur localisation cellulaire:

Les SOD à manganèse situées dans la mitochondrie (Mn-SOD), les SOD à cuivre-zinc (Cu, ZnSOD) retrouvées dans le cytoplasme et les SOD extracellulaires (EC-SOD) localisées dans les fluides extracellulaires (**Favier, 2003, Migdal and Serres, 2011**).

### **B. Catalase (CAT)**

Les catalases sont des enzymes tétramériques chaque sous unité comporte un groupement ferriprotophyrine dans son site actif avec un atome de fer à l'état Fe<sup>3+</sup> et une molécule de NADPH (**Delattre et al., 2005**). La catalase est localisée principalement dans les peroxyosomes (**Bonnefont- Rousselot et al., 2003**). Chez l'homme, cette enzyme se produit en abondance dans le corps, avec la plus grande activité dans le foie, suivie par les érythrocytes, puis les poumons (**Ratnam et al., 2006**). La catalase capable d'assurer la dismutation de la H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (généralement produit par les SOD) en eau et oxygène moléculaire (**Bruno Baudin, 2020**). La catalase est une enzyme dépendante du fer, qui entre en compétition avec la GSH-Px pour l'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, son utilisation devenant importante quand les quantités d'H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> sont élevées (**Finaud et al., 2006**).

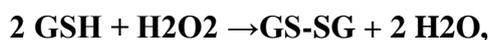
### **C. Glutathion réduit**

Le glutathion réduit (GSH) est la principale molécule sulfhydrique responsable de la métabolisation et l'élimination des xénobiotiques et protège les cellules contre le stress oxydatif. Le GSH, trouvé dans toutes les cellules humaines, est le thiol le plus abondant (**Fang, 2004**). Le GSH est bio synthétisé dans le corps par deux enzymes spécifiques, la  $\gamma$ - L-glutamyle-L-cystéine synthétase et glutathion synthétase. Le GSH est considérée comme un bon nucléophile en raison de la forte densité des électrons sur l'atome de soufre, qui rend GSH fortement polarisable. Certains métabolites des médicaments peuvent être conjugués au GSH via le GST (**Favier, 2003; Bhattacharyya et al., 2014**).

### **D. Glutathion peroxydases (GPX)**

Les glutathion peroxydases (X) sont formées de quatre sous-unités. Chacune d'entre elles contient une cystéine dont le soufre du groupement thiol est remplacé par un atome de sélénium : cette cystéine est donc une sélénocystéine (**Baudin, 2020**).

Selon leur localisation cellulaire on distingue la GPX cytosolique, la GPX plasmatique et la GPX membranaire (**Zitka et al., 2012**). La GPX intervient dans un système bi enzymatique, où, combinée à la glutathion réductase (GR), et à l'aide du glutathion réduit (GSH), elle réduit les peroxydes (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et ROOH), selon la réaction:



GS-SG étant le glutathion oxydé. Le mécanisme réactionnel implique la formation d'un pont disulfure entre deux cystéines du glutathion (**Vamecq et al., 2004**).

#### **E. Glutathion réductase (GR)**

La GR, quant à elle, a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG grâce au NADPH qui est utilisé comme donneur d'électrons. Le NADPH est fourni par la voie des pentoses-phosphates, nécessitant l'activité de la glucose-6-phosphate déshydrogénase (**Baudin, 2020**). La GR réduit les disulfures GSSG et reconstitue le stock de GSH, pour maintenir l'environnement cellulaire réduit et contrôle de l'état d'oxydoréduction du GSH (**Hellou et al., 2012**). La GR est très élevée dans les organes de détoxification tels que le foie, les reins et les intestins (**Aouacheri et al., 2009**).

#### **F. Glutathion -S- transférase (GST)**

Les GST sont des familles d'enzymes multifonctionnelles qui jouent des rôles importants. L'importance des GST dans les organismes vivants a été mise en surbrillance pour les défenses contre le stress oxydatif induit par les xénobiotiques. Réaction de désintoxication induite par la conjugaison (**Cummins et al., 2011**). La GST a également une action indirecte sur la détoxification des ERO puisqu'elle permet le transport du GSH vers les compartiments cellulaires subissant des dommages oxydatifs. Elle permet la liaison du GSH à certains xénobiotiques ainsi qu'aux aldéhydes issus de la peroxydation lipidique. La GST a donc un rôle de transport inter membranaire, de

liaison et de détoxification des cellules (**Tan et al., 1986**). Avec la GR et la GPX, la GST joue un rôle central dans la détoxification des ROS par le GSH. Le GST a la capacité de conjuguer une molécule de glutathion à un composé possédant un centre électrophile issu du métabolisme des xénobiotiques (tel que l'aflatoxine B1, le benzo(a) pyrène et le paracétamol) (**Deavall et al., 2012**).

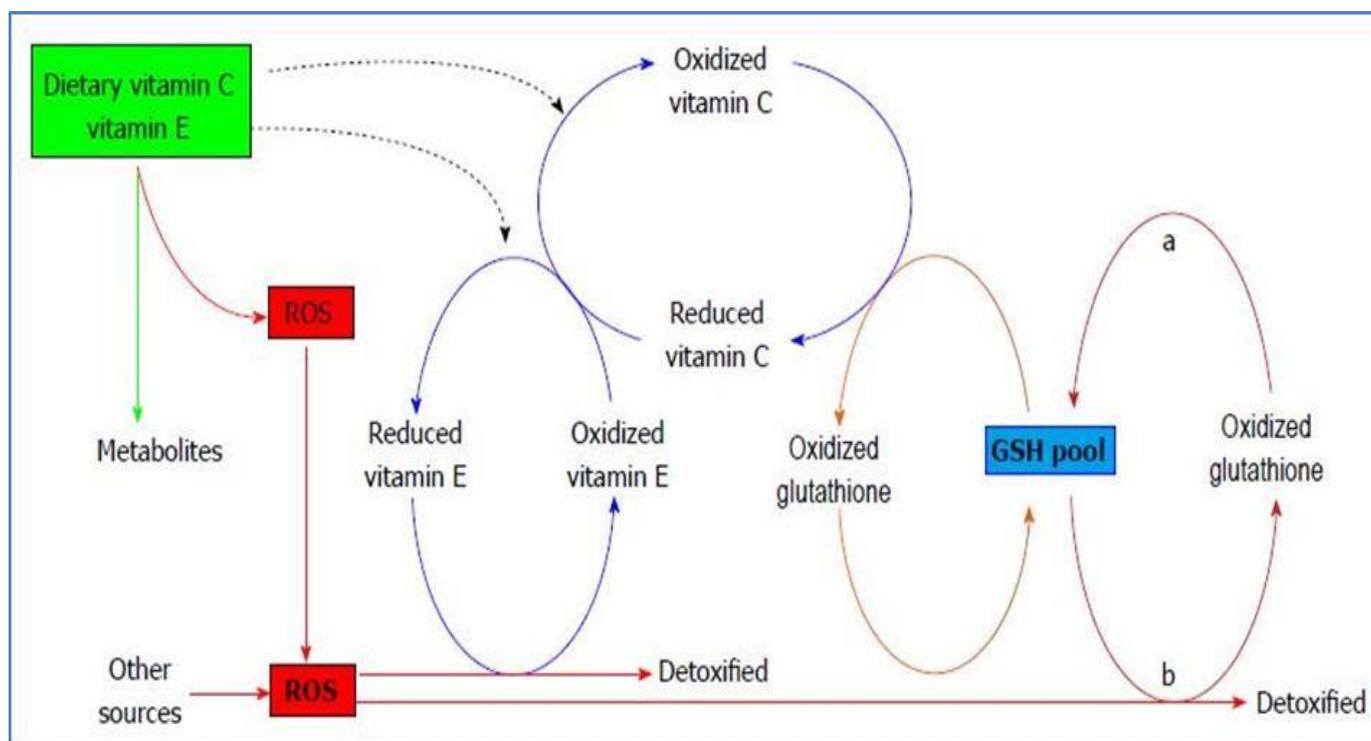
### **I.2.2. Antioxydants exogènes**

Ce sont ceux que nous consommons tous les jours dans notre régime alimentaire, notamment ceux contenus dans les fruits et légumes.

#### **A. Vitamine E et C**

La vitamine E est une molécule antioxydante liposoluble la plus abondante de notre organisme. Elle est présente dans les membranes cellulaires et circule dans le sang liée aux lipoprotéines. Elle est chargée de neutraliser les radicaux libres en excès, et agit de deux façons différentes, soit en piégeant directement les ERO, soit en régulant à la hausse les enzymes antioxydantes (**Favier, 2003**). La principale source de la vitamine E est nutritionnelle (céréales, huiles végétales, poisson...). La vitamine E est le nom commun utilisé pour toutes les molécules possédant des activités biologiques identiques à celle de  $\alpha$ -tocophérol. La vitamine E interrompt la chaîne de propagation radicalaire dans les membranes en limitant la peroxydation des acides gras polyinsaturés (**Sahnoun et al., 1997**). La vitamine E peut arrêter la propagation de la peroxydation lipidique en réparant le radical peroxyde (AGPIOO<sup>o</sup>) par la formation d'hydro peroxyde (AGPI-OOH). Dans cette réaction de piégeage, la vitamine E devient à son tour radicalaire et la vitamine C la régénère (**Traber et Stevens, 2011 ; Zhou et al., 2015**). La vitamine C est l'un des principaux antioxydants hydrosolubles présent dans les fluides intra- et extracellulaires (compartiments hydrophiles). Cependant, un effet peroxydant a été constaté en présence de Fe<sup>3+</sup>. Alors que la plupart des mammifères sont capables de la synthétiser. Les animaux dépourvus de cette capacité de synthèse de la vitamine C doivent donc la puiser dans leur alimentation (**Saidi Merzouk et al., 2020**).

La relation entre ces vitamines (E et C) et les antioxydants endogènes dans la neutralisation des ERO est représenté dans la **Figure 7**.



**Figure 7** : Rôle de la vitamine E et C dans la terminaison de la peroxydation lipidique (Zhou *et al.*, 2015)

## B. Oligoéléments

Les oligo-éléments, ce sont toutes ces molécules indispensables en quantités infimes, à notre organisme. Fer, cuivre, zinc, tour d'horizon de ces éléments et des risques liés à leur carence. Ils peuvent concourir à la lutte contre les radicaux libres de l'oxygène, potentiellement toxiques. Le sélénium agit comme une molécule antioxydante. Sélénium via la glutathion réductase (GR) et d'autres GPX seleno-dépendante contrôle le fonctionnement des substances caractérisées par une activité antioxydant, L'importance biologique essentielle du sélénium est associée à sa présence dans les protéines et enzymes (Marreiro and Cruz, 2017; Zoidis *et al.*, 2018).

Le magnésium agit comme un nutriment essentiel pour la vie humaine. Il joue un rôle important dans la régulation des canaux ioniques, la stabilisation de l'ADN, l'activation enzymatique (**Ribeiro et al., 2015**).

Le cuivre est un oligo-élément essentiel jouant un rôle de cofacteur dans de nombreuses réactions enzymatiques. Son homéostasie est très finement régulée à travers des mécanismes complexes étant donné qu'une quantité excessive de sa forme libre est toxique. Le foie est l'organe central de l'homéostasie du cuivre dans le corps humain, permettant son stockage, sa redistribution et l'excrétion de l'excès dans la bile. Lorsque sa concentration est élevée devenir pro-oxydant et favorise la formation des ERO (**Favier, 2003**).

### **C. Polyphénols**

Les composés phénoliques présents dans les fruits, légumes et plantes médicinales peuvent être séparés entre plusieurs classes. Les polyphénols jouent un grand rôle dans la quantité nutritive et hygiénique des aliments. Ils interviennent également dans la digestibilité des aliments, dans l'utilisation physiologique des protéines. Les décès dus aux infarctus du myocarde ou par athérosclérose coronarienne sont associés au taux élevé des cholestérols de type LDL circulant dans le sang. Les antioxydants présents dans le raisin, le thé ou les fruits sont souvent de type phénolique. (**Williamson, 2017**). Cette partie sera détaillée dans le chapitre qui suit.



# *Chapitre II :*

*Plantes médicinales*

*Et*

*Polyphénols*





### II.1. Historique :

Depuis l'antiquité, l'humanité a utilisé diverses plantes rencontrées dans son environnement, pour ses besoins médicaux et alimentaires afin de traiter et soigner toutes sortes de maladies. A l'échelle internationale, plus de 35 000 espèces de plantes sont employées par le monde à des fins médicinales. Les plantes médicinales continuent de répondre à un besoin important malgré l'influence croissante du système sanitaire moderne (**Boumediou and Addoun, 2017**).

L'histoire de la médecine traditionnelle en Algérie a été marquée par d'éminents botanistes Ibn Rumiya, surnommé Al-Aachab (le botaniste), né à Séville (Andalousie), a précisé le nom berbère des plantes et classé les espèces de la région de Bougie par ordre alphabétique dans son œuvre Rihla ou le périple (**Bouzabata and Yavuz, 2019**). En Algérie, l'usage de plantes médicinales est une tradition de mille ans. Pendant le colonialisme français de 1830 à 1962, les botanistes ont réussi cataloguer un grand nombre d'espèces comme médicinales et un livre sur les plantes médicinales et aromatiques d'Algérie a été publié en 1942 par Forment et Roques où ils ont mentionné décrit et étudié 200 espèces végétales d'intérêt médicinales (**Benhouhou, 2015**). La plupart d'entre elles étaient du Nord de l'Algérie et seulement 6 espèces ont été localisées au Sahara. L'Algérie comprenait plus de 600 espèces de plantes médicinales et aromatique (**Mokkadem, 1999**). En effet, l'Algérie constitue un importateur net des plantes aromatique et médicinales, elle importe presque la totalité de ses besoins en plantes aromatique, médicinales et huiles essentielles. C'est pour cela que l'Algérie devrait rendre le marché des plantes médicinales une filière à part entière profit de son riche potentiel, à l'instar des autres pays du Maghreb. Donc Le recours à la phytothérapie est très répandu en Algérie et les plantes médicinales occupent une place importante dans la vie quotidienne d'une algérienne (**Tarek, 2018**).

Aujourd'hui, les plantes médicinales sont au fondement et font partie intégrante de la médecine et de la pharmacie moderne que ce soit comme principe actif exclusivement extrait de plantes ou comme matière première dans la synthèse chimique de médicaments mais aussi comme excipient (**Labbe, 2018**). Les études montrent que la

feuille est la partie des plantes médicinales la plus utilisée (62,6%), Suivie des tiges (19,8%) contre 8,2% pour les racines. L'ensemble des bulbes, rhizomes, écorces, résines détiennent un pourcentage cumulatif de 9,4% (Hamel *et al.*, 2018).

## II.2. Mode d'utilisation des plantes médicinales

En médecine traditionnelle, les plantes médicinales sont t'utilises selon nombreuses préparations (Meddour *et al.*, 2010 ; Lehmann, 2013 ; Zekraoui, 2016):

- **Extraits à l'eau froide** : Cette méthode est utilisée pour les ingrédients qui sont détruits par la chaleur.
- **Infusion ou décoction**: L'infusion est la méthode de préparation de tisanes la plus courante et la plus classique tandis que décoction consiste à faire bouillir dans de l'eau les plantes séchées ou fraîches.
- **Macération** : La macération est une opération qui consiste à laisser tremper une certaine quantité de plantes sèches ou fraîches dans un liquide (eau ou alcool) pendant quelques heures à température ambiante.
- **Sirop ou crème** : Le miel et le sucre peuvent être mélangés à des infusions et des décoctions pour donner des sirops. Les crèmes sont préparés à l'aide de substances (l'huile, graisses) et de préparation des plantes.
- **Inhalations** : Ils ont pour effets de décongestionner les fosses nasales et de désinfecter les voies respiratoires. La méthode la plus simple est de verser de l'eau bouillante dans un large récipient contenant des plantes aromatiques.
- **Cataplasme** : C'est le même principe que pour les compresses, à la différence que se sont ici les herbes qui sont directement utilisées, et non pas une infusion. Les plantes sont hachées grossièrement, puis mises à chauffer dans une casserole, recouvertes d'un peu d'eau, puis laissez frémir deux à trois minutes. Couvrez d'une bande ou d'un morceau de gaze.

### **II.3. Plantes médicinales et phytothérapie**

Il existe plusieurs définitions pour désigner une **plante médicinale** mais pour faire simple, le terme désigne une plante ou une partie d'une plante possédant des substances appelées principes actifs, pouvant être utilisés à des fins thérapeutiques sans effets nocifs aux doses recommandées. De plus, cette définition admet que les plantes Médicinales peuvent également avoir des usages alimentaires, condimentaires ou hygiéniques (**Cardenas, 2014 ; Hamel et al., 2018**). Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS), plus de 20000 plantes utilisées dans le monde pour ses propriétés médicinales, seulement 2000 à 3000 plantes ont été étudiées au niveau scientifique (**Doctissimo, 2020**).

**La phytothérapie** est un mot d'origine grec, subdivisé en deux parties : « Phytos » qui veut dire « plante » et « thérapie » qui signifie « traitement » (**Moatti et al., 1983**). La Phytothérapie peut donc se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes (**Wichtl and Anton, 2003 ; Gruffat, 2017**). La phytothérapie se partage en deux grands types selon (**Lehmann, 2013**):

#### ✓ **Clinique Traditionnelle :**

La médecine traditionnelle est l'ensemble des compétences, des connaissances et pratiques basées sur les théories, les croyances et les expériences indigènes à différentes cultures appliquées pour maintenir la santé, ainsi que pour prévenir, diagnostiquer, améliorer ou traiter les maladies. Dans le passé décennies, le monde développé a également été témoin d'une tendance à la hausse dans l'utilisation des remèdes à base de plantes (**OMS, 2013 ; Lachkham, 2014 ; Chebaibi et al., 2020**).

#### ✓ **Clinique moderne :**

Il s'agit d'une pratique basée sur les avancées et preuves scientifiques qui recherchent des extraits actifs des plantes. Les extraits actifs identifiés sont standardisés. Cette pratique conduit aux phytomédicaments et selon la réglementation

en vigueur dans le pays, leur circulation est soumise à l'autorisation de mise sur le marché pour les produits finis. Cette pratique est à l'origine de nos médicaments modernes, on trouve l'étude, la compréhension et l'utilisation des plantes. Dont on il était extrait les principes actifs pour les synthétiser et ainsi les fabriquer en grande quantité (**Barret, 2019**). Néanmoins, l'importante source d'innovation qu'elles représentent, le regain d'intérêt de la population pour la phytothérapie et la volonté de sécuriser cette pratique sont autant de raisons qui ont mené au retour de la thérapeutique par les plantes dans un cadre scientifique multidisciplinaire (**Jortie, 2015**).

#### **II.4. Médicaments à base de plantes**

De nos jours, malgré le développement de la chimie de synthèse, l'utilisation des plantes médicinales a conservé une large place du fait de leur efficacité dans diverses procédures thérapeutiques. Actuellement, leur utilisation occupe une place primordiale dans la vie de l'homme (**Hamel et al., 2018**). En effet, les connaissances ancestrales sont transmises de générations en générations, permettant ainsi la conservation de ce savoir, que beaucoup gardent précieusement surtout les personnes les plus âgées. Se savoir traditionnel ancestral est devenu de nos jours une mine d'informations précieuses pour tout chercheur de l'industrie pharmaceutique (**Lazil et al., 2019**). L'OMS estime que 40 % des médicaments ont comme matière active une substance naturelle et qu'environ 80 % de la population mondiale à recourt aux plantes pour se soigner. Dans le monde, des études pharmacologiques sur des extraits de plantes, des métabolismes secondaires, des principes actifs ou des biomolécules ont prouvés leur efficacité sur des parasites, des larves (**Koodji et al., 2019 ; Engonga et al., 2020**).

Le premier produit naturel pur commercial introduit à des fins thérapeutiques est la morphine commercialisée par Merck en 1826, et la première aspirine médicamenteuse pure semi-synthétique, basée sur un produit naturel salicine isolé de *Salix alba*, a été introduite par Bayer en 1899. Cela a conduit à la l'isolement de médicaments précoces tels que la cocaïne, la codéine, la digitoxine, la quinine et la pilocarpine, dont certains sont encore utilisés, et plusieurs autres composés dérivés de plantes récents, qui ont fait l'objet d'un développement et ont été commercialisés en tant que médicaments comprenant (**Veeresham, 2012**) :

- Le Paclitaxel de *Taxus brevifolia* pour les poumons, cancer de l'ovaire et du sein.
- Artémisinine de la plante traditionnelle chinoise *Artemisia annua* pour lutter contre le paludisme multi résistant.
- Silymarine extraite des graines de *Silybum marianum* pour le traitement des maladies du foie.

## **II.5. Polyphénols**

Le terme « phénolique » ou « polyphénol » est défini chimiquement comme des substances qui englobent un cycle aromatique portant un ou plusieurs substituants ou groupes hydroxyle, avec des sous-produits fonctionnels (esters, éthers méthyliques, glycosides, etc.) Les polyphénols considérés comme des métabolites secondaires, ils sont présents chez tous les végétaux supérieurs (**Williamson, 2017**). Depuis longtemps, le biologiste s'est intéressé aux composés phénoliques en raison de leur participation bien connue à des structures essentielles à la coloration bleue, rouge ou jaune de certains tissus végétaux ou encore à leur participation à la protection de la plante vis-à-vis de son environnement biologique (agents pathogènes) ou physique (rayonnement UV) (**Macheix, 1996**). En raison de leur potentiel antioxydant, les polyphénols sont démontrés pour entraver le stress oxydatif ainsi que dommages cellulaires et inflammation. Ces fonctions des polyphénols sont attribuées à leur produit chimique exclusif structures (**Casañal et al., 2013**).

### **II.5.1. Biosynthèse des polyphénols**

Les composés phénoliques constituent un groupe important de métabolite secondaire. La plupart des molécules phénoliques sont formées à partir de deux acides aminés aromatiques, tyrosine et phénylalanine. Ces acides aminés sont formés de façons variables suivant les végétaux, à partir de la voie de l'acide shikimique (**Casañal et al., 2013 ; Tijjani et al., 2020**). Dans cette voie, l'érythrose 4-phosphate et le phosphoénol pyruvate sont respectivement produits par les hydrates de carbones lors de leur dégradation par la voie des pentoses phosphate et la glycolyse. Ces derniers sont à l'origine des composés phénoliques (C6-C1) formant les tanins hydrolysables et de la

chalcone qui est la molécule de base de tous les flavonoïdes et tanins condensés (Tsao, 2010). Aussi, il est intéressant de préciser que la tyrosine et la phénylalanine dérivent de cette voie métabolique. Ce sont des intermédiaires métaboliques entre l'acide shikimique et l'acide cinnamique (Wang *et al.*, 2019). La Figure 8 représente la voie de la biosynthèse de polyphénols.

Les polyphénols sont naturellement présents dans l'ensemble de la plante, de la racine jusqu'aux feuilles, aux fleurs et aux fruits. L'homme ne possédant pas la capacité de les synthétiser, ceux-ci doivent être apportés par son alimentation. Ils pourront être retrouvés dans des sources alimentaires dérivées de végétaux pare exemples le thé, café, artichaut, ail, romarin... etc (Bjørklund *et al.*, 2018). La Figure 9 montre quelques sources végétales riches en polyphénols.

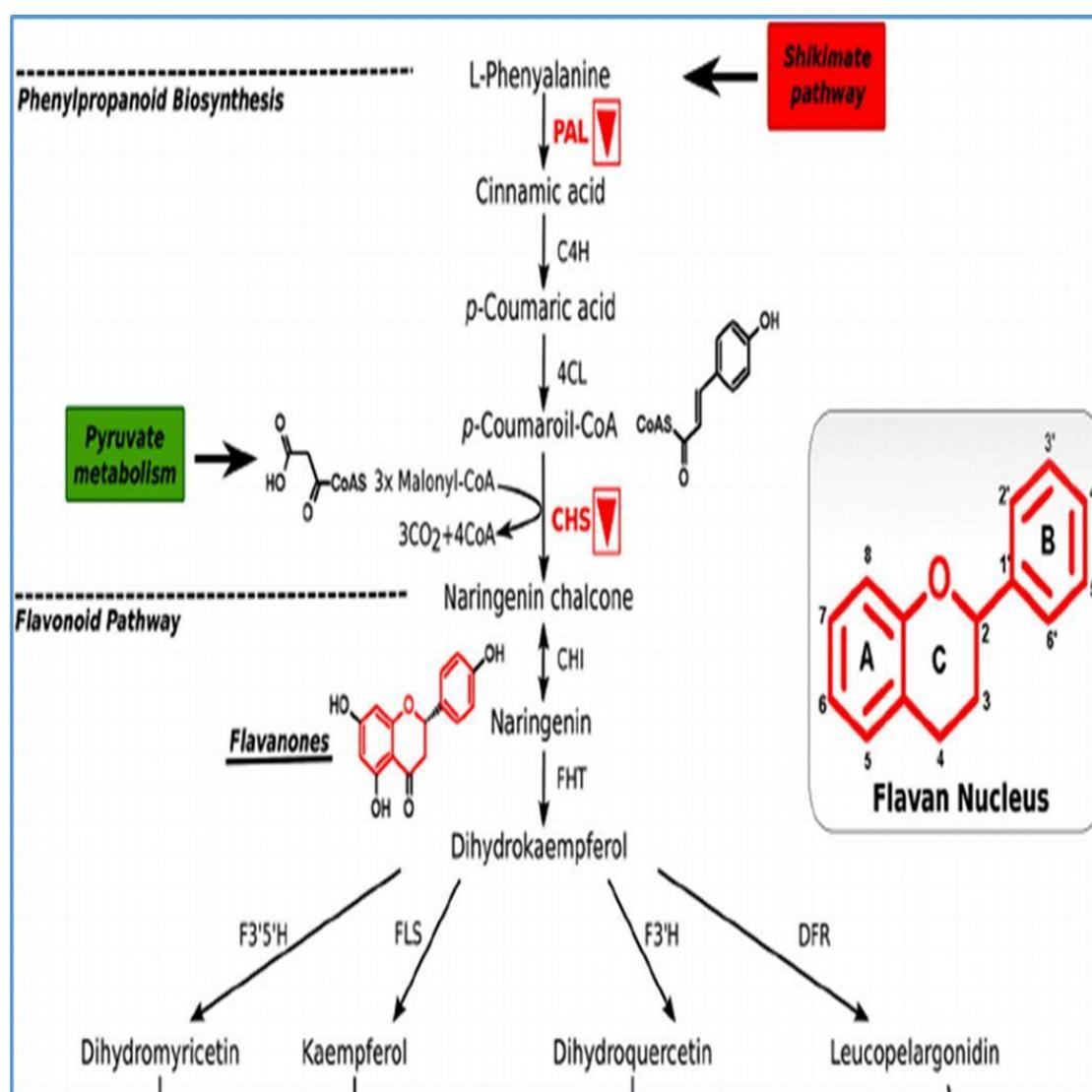


Figure 8 : Biosynthèse des polyphénols (Casañal *et al.*, 2013).

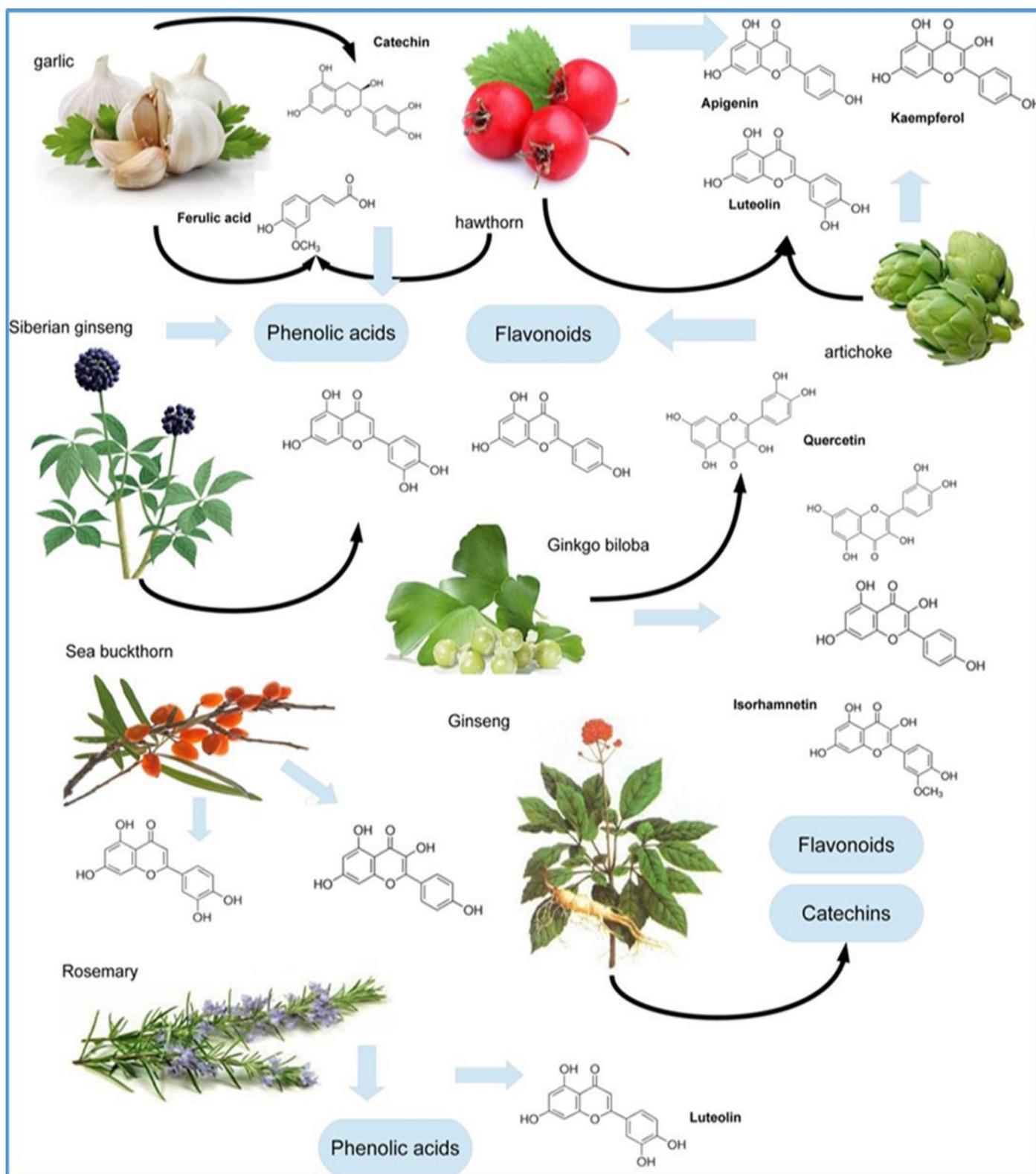


Figure 9 : Végétaux riches en polyphénols (Bjørklund *et al.*, 2018).

### II.5.2. Classification des polyphénols

La classification des composés phénoliques est basée essentiellement sur la structure, le nombre de noyaux aromatiques et les éléments structuraux qui lient ces noyaux. Les plantes consommées par l'homme fournissent plus de 10 000 composés phénoliques allant des molécules les plus simples comme les acides phénoliques aux substances hautement polymérisées comme les tanins. Selon la **Figure 10**, on distingue: **Les acides phénoliques** (C6- C1 et C6-C3), **les flavonoïdes** (C6-C3-C6), **les lignanes** (C6-C3-C3-C6), **les Stilbènes** (C6- C2-C6).

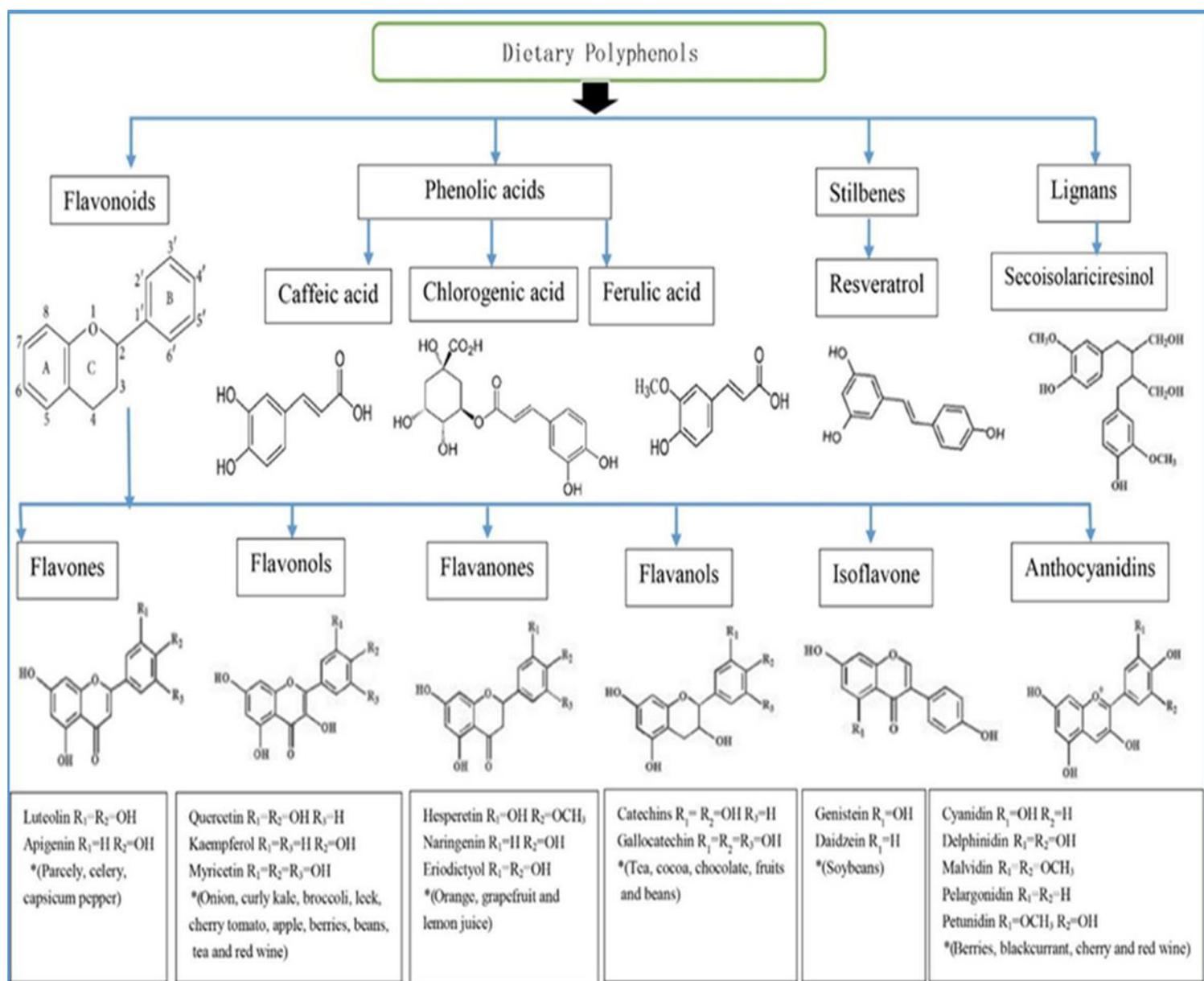


Figure 10 : Diffèrent classes des polyphénols (Kim et al., 2016).

### A. Acides-phénoliques

Les acides phénoliques se sont des composés poly phénoliques non flavonoïdes présents dans produits alimentaires et sont caractérisés par un groupe carboxyle lié au cycle benzénique. Ils sont dérivés de deux principaux composés phénoliques (acides hydroxy benzoïques et acides hydroxy cinnamiques) plus courants ne sont pas présents dans les plantes à l'état libre. Les acides caféique, férulique, sinapique et p-coumarique appartiennent aux acides hydroxy cinnamiques (**Bjørklund *et al.*, 2018**).

### B. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont divisés en six classes : flavones, flavanols, flavonols, isoflavones, flavanones et anthocyanes, auxquels il faut rajouter les néoflavonoïdes (les aurones et les catéchines). Les propriétés chimiques de ces composés varient suivant leur classe, mais également en fonction de leur degré d'hydroxylation, de leur degré de méthylation, de leur degré de glycosylation et du degré de polymérisation autour de la structure commune C6-C3- C6 (**Panche *et al.*, 2016**). Résultat du métabolisme secondaire des plantes, ces composés sont fréquemment attachés à des sucres (glycosides), ce qui leur confère un caractère plus hydrosoluble (**Wang and LiKai shun, 2018**). Les flavonoïdes sont divisés en plusieurs sous- classes réparties en fonction du nombre, de la nature des substituants (groupements hydroxyles, méthoxyles...), mais aussi de la position de la liaison entre le noyau B et l'hétérocycle C (position 2 ou 3). La plupart des flavonoïdes sont glycosylés, ce qui augmente leur solubilité dans l'eau (**Durazzo *et al.*, 2019**).

### C. Lignanes

Ils sont très répandus dans le règne végétal et auxquels sont attribuées un large éventail de propriétés physiologiques, influençant positivement la santé humaine. Sont caractérisées par une structure 1,4-diarylbutane et c'est un précurseur de polymères végétaux qui constituent des facteurs de défense contre les pathogènes (**Abbas *et al.*, 2017**).

#### **D. Stilbénes**

Ils sont constitués de deux cycles aromatiques réunis par un pont méthylène et existaient sous des formes Cis et Trans qui ont des caractéristiques biologiques et chimiques différentes. La consommation de Stilbénes a été associée à une réduction du risque d'apparition de l'hypertension, et de l'obésité. Le plus connu et étudié parmi les Stilbénes est resvératrol (**Kim *et al.*, 2016**).

#### **E. Tanins**

Ils désignent un groupe des substances phénoliques polymériques, ayant une masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 qui présentent, à côté des réactions classiques des phénols, la propriété de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et d'autres protéines (**Cutrim *et al.*, 2018**).



# *Chapitre III :*

*Plantes Médicinales et*

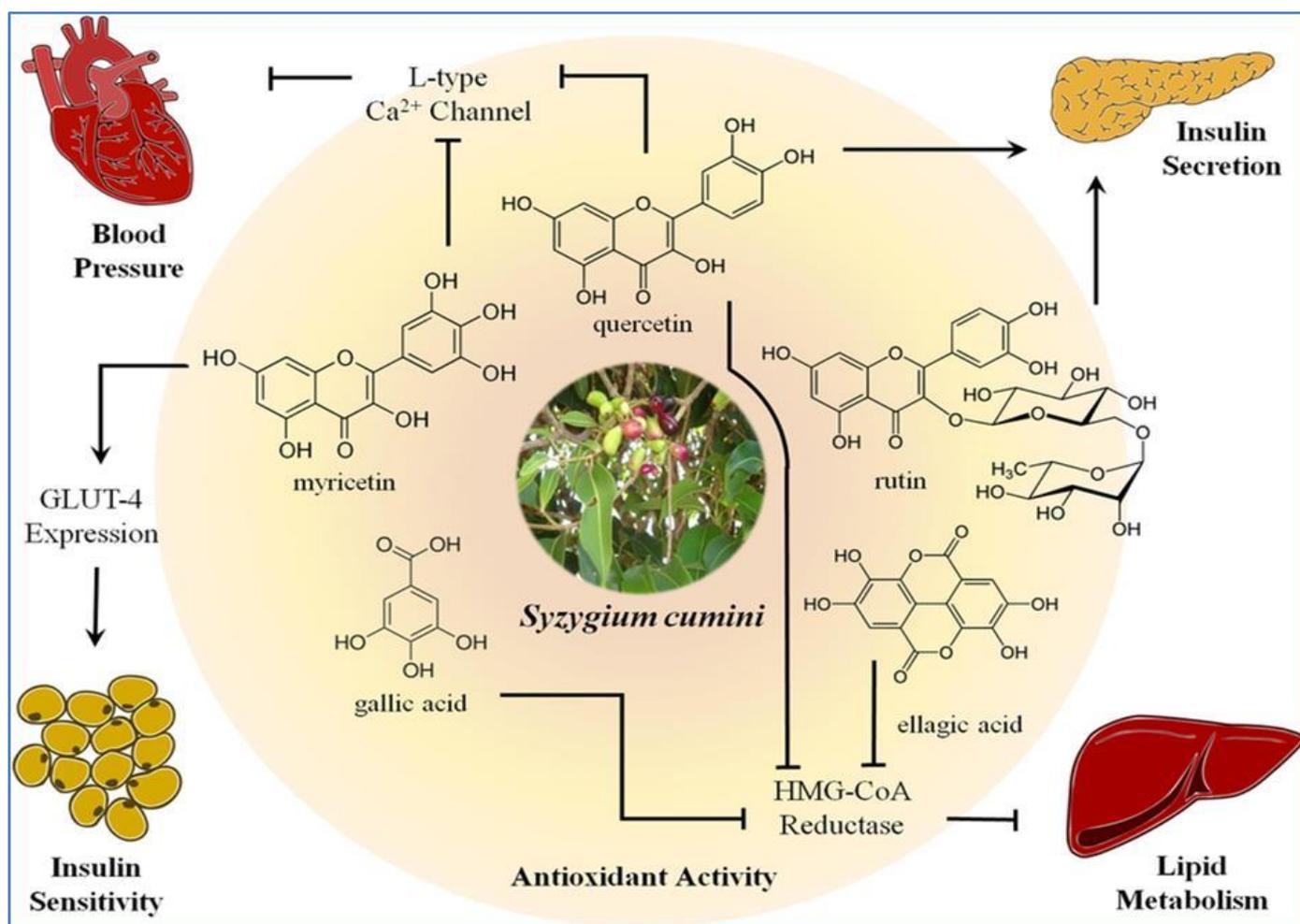
*Potentiels Thérapeutiques.*





### **III.1. Activités biologiques des polyphénols**

L'effet protecteur des polyphénols a été attribué à leurs propriétés antioxydantes, susceptibles de prévenir des dommages oxydatifs moléculaires et cellulaires induisant diverses pathologies (**Chagas *et al.*, 2015**). En revanche, de nombreux travaux suggèrent que les polyphénols ont la capacité de réguler une diversité de processus cellulaires et moléculaires par interaction avec des cibles protéiques, leur conférant des propriétés anti-athérogéniques, anti-inflammatoires, anti-thrombotiques, anticarcinogéniques et neuroprotectrices (**Bjørklund *et al.*, 2018**). Les polyphénols sont aussi capables de diminuer d'autres facteurs de risque des maladies cardiovasculaires impliqués dans le syndrome métabolique (hyperglycémie, taux de lipides élevé, insulino-résistance, obésité abdominale et hypertension artérielle) (**Amiot *et al.*, 2009**). A titre d'exemple, *Syzygium cumini*, une plante médicinale riche en différentes molécules poly phénolique qui sont capable de moduler l'action diverse organes cible dans le corps (**Figure 11**).



**Figure 11** : Divers effets thérapeutiques bénéfiques de polyphénols issus d'une même de la plante (Chagas *et al.*, 2015).

### III.1.1. Activité antioxydante

Les composés phénoliques sont capables d'agir comme des antioxydants qui peuvent neutraliser les radicaux libres en donnant un électron ou un atome d'hydrogène. Leurs structures leur confèrent une activité antioxydante aussi importante.

#### III.1.1.1. Mécanismes d'actions

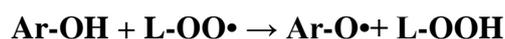
Les polyphénols peuvent agir selon divers mécanismes: Piégeage des radicaux libres, Inhibition enzymatique et Chélation des ions métalliques (Casañal *et al.*, 2013).

### A. Piégeage des radicaux libres

Agissant comme un puissant donneur d'électrons ou d'atomes d'hydrogène, en raison posséder des propriétés aromatiques et la conjugaison avec de nombreux groupes hydroxyles est l'une des caractéristiques uniques des polyphénols, ce qui contribue largement à créer un obstacle défensif contre radicaux libres et autres espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Williamson, 2017). Les polyphénols en tant qu'antioxydants peuvent agir à deux niveaux de la réaction d'oxydation (Pietta, 2000 ; Servili *et al.*, 2013 ; Baali, 2017) :

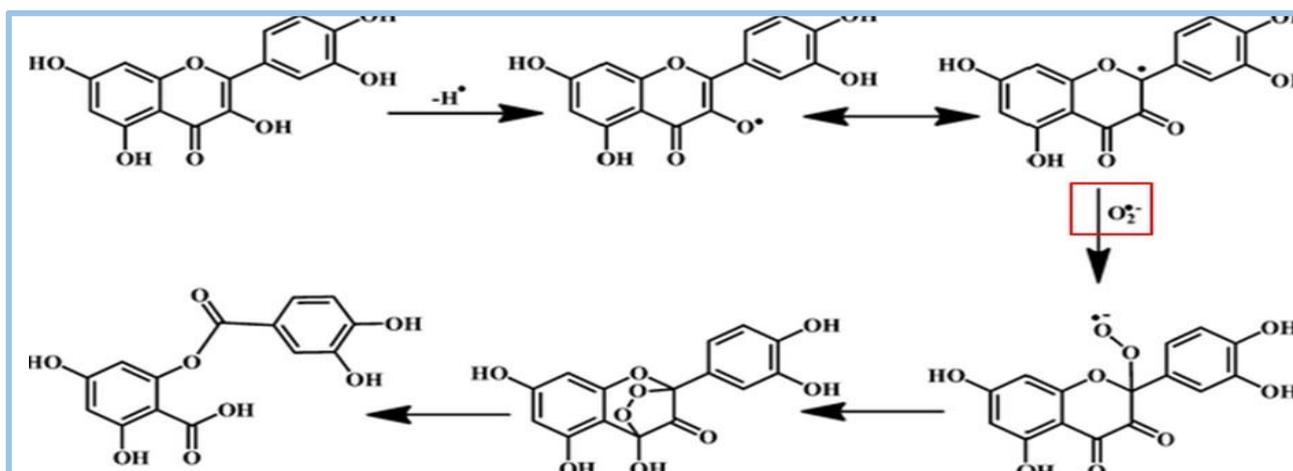
**Dès la phase d'initiation**, ils peuvent empêcher la formation de radicaux en bloquant, dans des complexes, les métaux de transition (fer, cuivre) qui agissent autrement comme de puissants catalyseurs. Ce sont des chélateurs de métaux de transition.

**Lors de la phase de propagation**, ils peuvent intercepter les radicaux et briser la chaîne de réaction. Ce sont des piègeurs de radicaux. Par exemple le resvératrol, comme tous les polyphénols, possède des groupes hydroxyles phénoliques, Ar-OH, pouvant fournir des H aux radicaux peroxydes L-OO• et par là, les neutraliser sous la forme d'hydroxydes L-OOH :

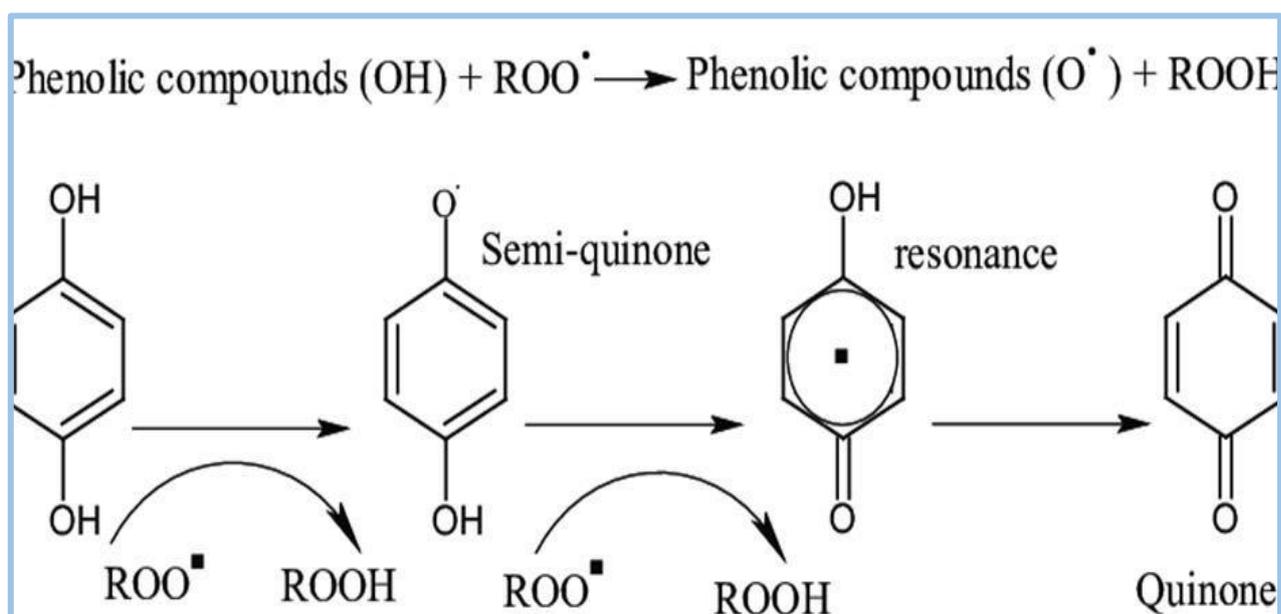


Le radical Ar-O• étant assez stable et moins réactif, va briser la chaîne.

La quercétine est un autre flavonoïde de type flavonol présent chez les plantes comme métabolite secondaire. Il semble qu'un grand nombre des effets biologiques de la quercétine et d'autres flavonoïdes puisse être expliqué par leur activité antioxydante et leur capacité à détruire les radicaux libres notamment l'anion superoxyde (Nimse and Pal, 2015) selon la **Figure 12**. Les polyphénols sont capables de céder un atome d'hydrogène aux radicaux peroxyde lipidique (ROO°). Cette donation permet la stabilisation et la termination de la peroxydation lipidique selon la **Figure 13** (Servili *et al.*, 2013).



**Figure 12:** Pouvoir antioxydant direct de la quercetin vis-à-vis de l'anion superoxyde ( $O_2^\bullet$ ) (Nimse and Pal, 2015).



**Figure 13 :** Neutralisation d'un radical peroxyde ( $ROO^\bullet$ ) par un Polyphénol (Servili *et al.*, 2013)

### B. Inhibition enzymatique

Les Polyphénolés sont des inhibiteurs enzymatiques, ils inhibent plusieurs enzymes intervenant dans divers mécanismes biologiques. La fixation de ces molécules avec les protéines engendrée l'inhibition de plusieurs enzymes. Ils inhibent l'aldose réductase

impliqué dans le diabète. Quelques molécules agissent efficacement à l'inhibition de certains enzymes (lipoxygénase, phospholipase, cyclo-oxygénase) impliquées dans biosynthèse de prostaglandine (**Hanáková et al., 2017; Wanget et al., 2019**). De même, l'activité inhibitrice de l'alpha-amylase des polyphénols a été proposée comme mode d'action possible pour le contrôle diabète et l'obésité (**Mahmood, 2016**).

### **C. Chélation des métaux**

La chélation des métaux de transition tels que le fer ou le cuivre sert à empêcher la réaction de Fenton dans les milieux biologiques. C'est un mécanisme d'action antioxydante. Les flavonoïdes abondants dans les plantes et dans l'alimentation sont considérés comme de bons chélateurs des ions métalliques. Il est bien connu que le catéchol et le gallol et plusieurs dérivés fonctionnalisés (incluant la plupart des composés polyphénoliques) sont des chélateurs efficaces des métaux (**Perron and Brumaghim, 2009**). Les polyphénols sont facilement déprotonés en présence du fer et forment des complexes très stables. Puisque les ligands de polyphénol stabilisent fortement les ions  $Fe^{+3}$  plus que les ions  $Fe^{+2}$ , les complexes catécholates et gallates des ions  $Fe^{+2}$  sont rapidement oxydés en présence de l'oxygène  $O_2$  pour former le complexe  $Fe^{+3}$ -polyphénol (**Hider et al., 2001**).

#### **III.1.1.2. Méthodes d'évaluation du potentiel antioxydant**

La mesure du potentiel antioxydant et le suivi des processus d'oxydation sont abordés globalement en déterminant des produits résultant de l'oxydation ou en évaluant l'aptitude à piéger des radicaux de modèles réactionnels. Le premier mode, plus ancien, nécessite une connaissance préalable des composés issus de l'oxydation. En effet ces méthodes recherchent certains groupements fonctionnels (aldéhydes, cétones, dicarbonylés...) dans les dérivés des constituants d'origine (**Brainina et al., 2019**). Le second relie la quantité de radicaux piégés à celle d'antioxydant utilisé. Le radical  $ABTS^{\circ+}$ , en contact avec un donneur de  $H^{\circ}$  conduit à l' $ABTS^+$  et à la décoloration à 734 nm de la solution. D'autres méthodes sont également utilisées comme la méthode automatisée ORAC (oxygen radical absorbance capacity), la



et sur une tradition transmise de génération en génération. Pour certaines plantes, il existe une base scientifique expérimentale, en particulier, silybinum marianum (Silymarine), Ginkgo biloba, la glycyrrhizine et les plantes chinoises du genre Phyllanthus (Figure 15) (Muhammed *et al.*, 2018). Des travaux cliniques préliminaires suggèrent une amélioration des tests hépatiques (Silymarine), une diminution de la fibrose (Ginkgo biloba), un effet antiviral (glycyrrhizine où Phyllanthus), mais dans aucun cas, il n'y a de preuves certaines d'efficacité reposant sur une méthodologie clinique indiscutable. L'effet hépato-protecteur de ces plantes reste donc à confirmer. En parallèle, l'usage des plantes s'avère avoir occasionnellement une hépatotoxicité (Larrey, 2001).

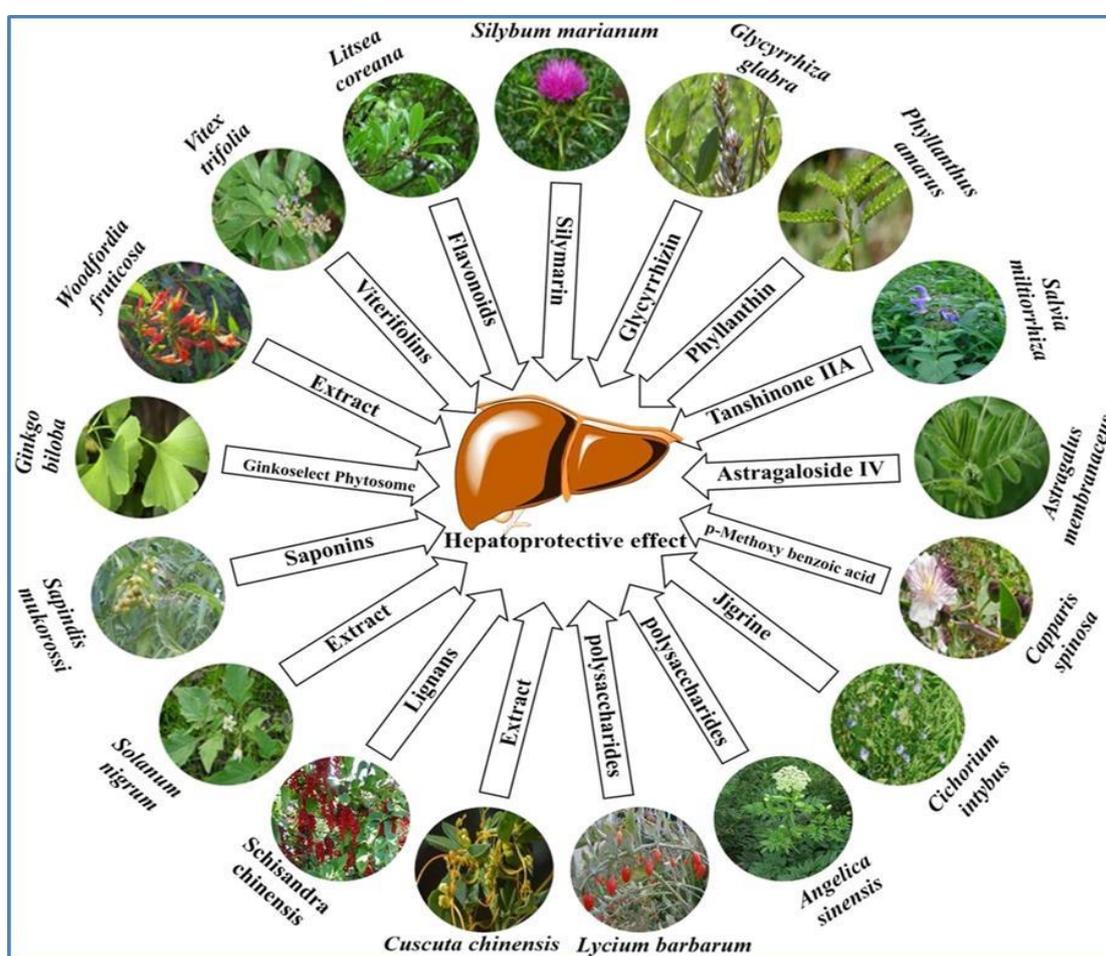
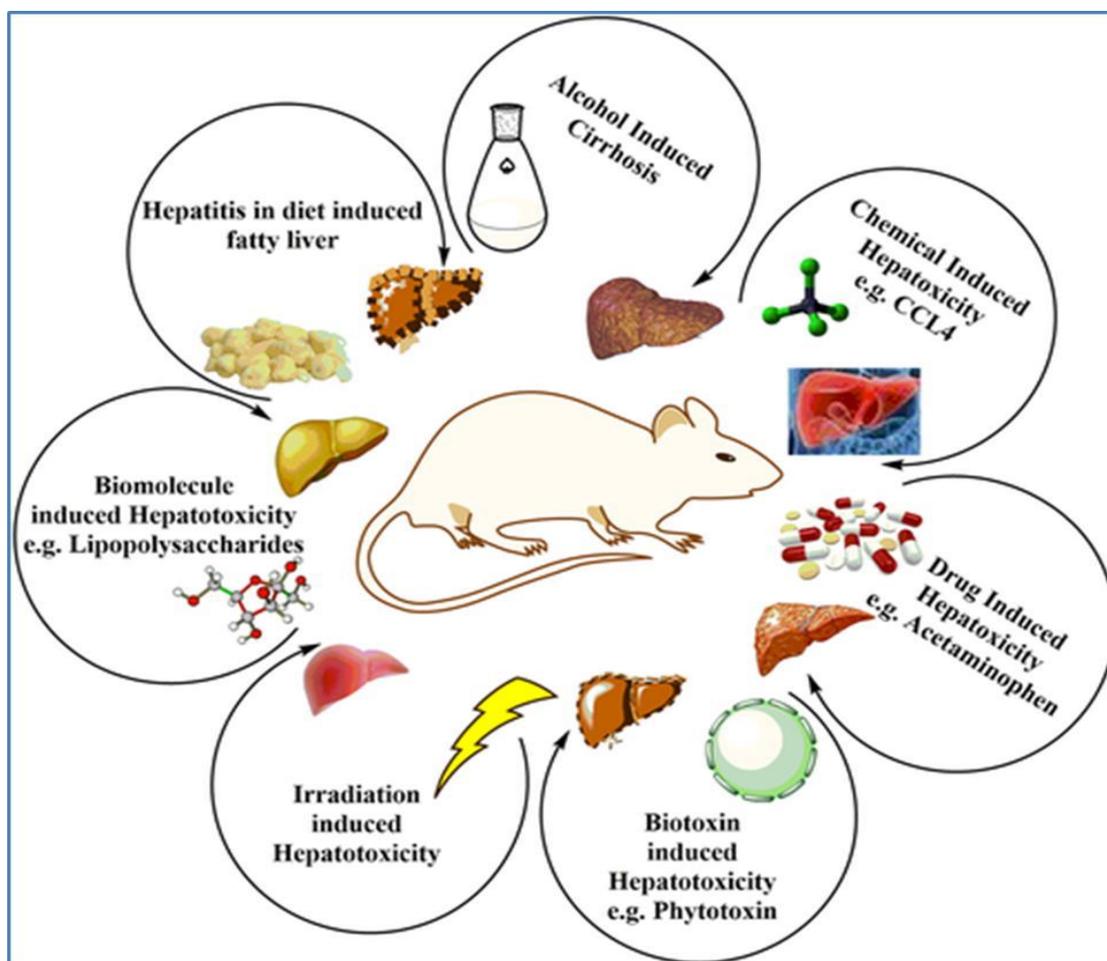


Figure 15 : Effet protecteur de nombreux plantes médicinales (Muhammed *et al.*, 2018).

### III.2.1. Inducteurs de l'hépatotoxicité

De point de vue étiologique, de nombreux xénobiotiques peuvent être toxiques pour le foie, entraînant chez certains patients des lésions hépatiques graves, voire mortelles (**Figure 16**). Malheureusement, les mécanismes de cette hépatotoxicité ne sont pas connus pour toutes les molécules incriminées. En revanche, de nombreux travaux expérimentaux ont été réalisés avec quelques médicaments (paracétamol, acide valproïque, halothane), CCl<sub>4</sub> et alcool, et ces investigations ont permis d'identifier plusieurs mécanismes d'hépatotoxicité pouvant expliquer pourquoi le foie peut subir des dommages parfois irréversibles (**Fromenty, 2010 ; Muhammed *et al.*, 2018**). La **Figure 17** illustre induction de l'atteinte du foie par l'alcool, CCl<sub>4</sub> et paracétamol en expérimentation animale.



**Figure 16 :** Les inducteurs de l'hépatopathologie (**Muhammed *et al.*, 2018**).

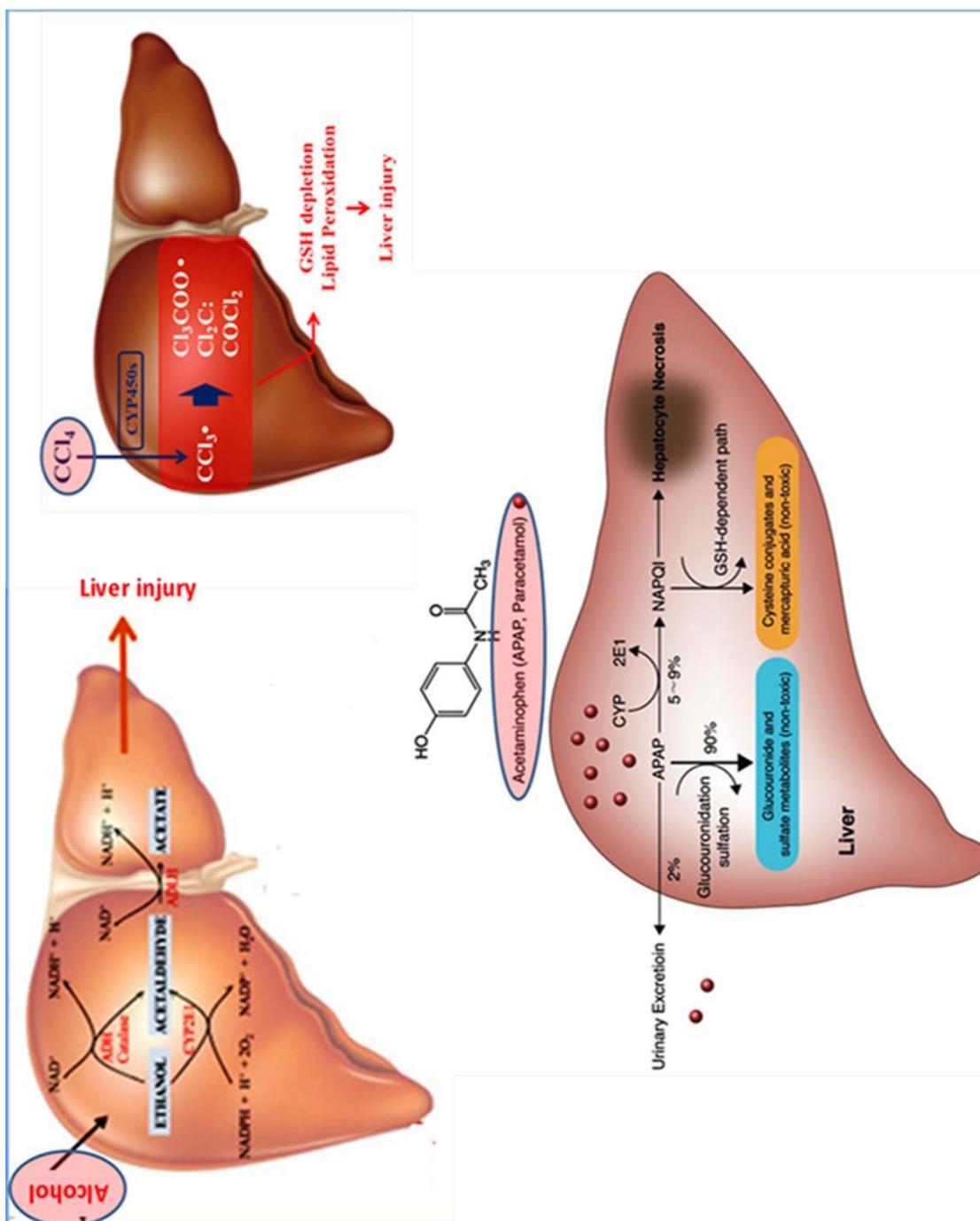


Figure 17 : Mécanismes de la toxicité hépatique par l'alcool (Rabelo *et al.*, 2018) paracétamol (Yoon *et al.*, 2016) et le CCL4 (Tae *et al.*, 2020).

### **A. Alcool :**

Bien que les mécanismes liés à l'hépatotoxicité de l'alcool soient encore incomplètement connus, on évoque d'une part, des mécanismes directement liés au métabolisme de l'éthanol et d'autre part, le rôle d'une réaction immune déclenchée par la présence d'une endotoxémie. L'hépatotoxicité de l'alcool se manifeste par un stress oxydatif dans le foie, essentiellement par le biais de métabolites réactifs produits par le cytochrome P450E1 et par l'inhibition de la phosphorylation oxydative mitochondriale, mais également à cause de la production d'acétaldéhyde par l'acétaldéhyde déshydrogénase (**Rintala et al., 2020 ; Wang et al., 2020**). De plus, on a décrit chez l'alcoolique de multiples délétions dans l'ADN mitochondrial évoquant un phénomène de vieillissement précoce. Ce stress oxydatif entraîne une peroxydation des lipides membranaires, une déplétion des stocks naturels d'antioxydant comme le glutathion, une nécrose hépatocytaire et favoriserait la fibrogènes. Par ailleurs, la production d'acétaldéhyde semble altérer la fonction biologique de plusieurs protéines et les rendre immunogènes (**Spahr et al., 2000**).

### **B. Paracétamol :**

Le paracétamol est un médicament antipyrétique et antalgique. Un surdosage en paracétamol conduit à une saturation des deux voies principales de métabolisation (Glucurono- et sulfoconjugaison). Il s'ensuit une hyperproduction de NAPQI (N-Acétyle-P-Benzo Quinone-Imine) par la voie du cytochrome P450. Si dans des conditions normales, la NAPQI est entièrement liée au glutathion et n'est alors pas toxique, son excès de production conduit à une saturation du glutathion et la NAPQI libre présente une toxicité hépatique (**Fromenty et al., 2016**). Comme mentionné ci-dessus, l'APAP n'est pas considéré comme toxique, en revanche, un de ses métabolites, le N-acétyle p-benzo quinone imine (NAPQI), l'est. À dose thérapeutique, le NAPQI est rapidement conjugué avec le glutathion afin d'être détoxiqué et par la suite, éliminé dans l'urine. Cependant, à fortes doses, les réserves en glutathion baissent significativement, tout comme l'effet protecteur de ce dernier sur le NAPQI. La toxicité étant fonction de la dose, l'ingestion de fortes doses d'APAP est donc susceptible d'induire une insuffisance hépatique aigüe (**Yamada et al., 2020**). L'adduction du NAPQI aux protéines cellulaires a pour conséquence de modifier les structures et les

fonctions de ces dernières. Ainsi, le NAPQI perturbe l'homéostasie calcique, génère une perte d'ATP et de l'œdème cellulaire, produit des ERO et la nitration des protéines avec peroxydation lipidique (**Jaeschke et al., 2019**). On assiste ensuite à une augmentation de la perméabilité des mitochondries, qui entraînera rapidement la mort cellulaire. Ceci génère ainsi une nécrose Centro lobulaire et finalement une hépatite cytolytique. Une atteinte rénale découlant du même mécanisme d'action est également possible. Dans un foie sain, l'antidote N-acétylcystéine permet de restaurer les quantités de glutathion utilisées (**Tremblay, 2019**). En plus, Le stress oxydatif induit par l'APAP favorise l'inflammation, qui est aggravée par l'augmentation de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-  $\alpha$  par les cellules de Kupffer (**Krenkel et al., 2014**). Dans l'activation des cellules de Kupffer interviennent de composés comme les ERO, NAPQI, les produits de la peroxydation lipidique, les cytokines inflammatoires, le facteur de Trans activation NF-kB (nuclear factor kB). Bien qu'un grand nombre d'études montrent que le TNF-  $\alpha$  joue un rôle pivot dans la toxicité du l'APAP (**Woolbright and Jaeschke, 2017**).

### **C. CCl<sub>4</sub> :**

Le tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>) appartient à la classe des hépatotoxines, qui agissent après transformation métabolique. L'hépatotoxicité induite par le CCl<sub>4</sub> est supposée impliquer deux phases, la phase initiale implique, le métabolisme de CCl<sub>4</sub> par le cytochrome P450 en radical trichlorométhyl (CCl<sub>3</sub>•), qui réagit avec les macromolécules pour former des adduits à l'ADN, aux protéines et aux lipides suivie d'une série de perturbations biochimiques telles que l'accumulation de triglycérides (**Fortea et al., 2018**). Le CCl<sub>3</sub>• peut également réagir avec l'oxygène (O<sub>2</sub>) pour former un radical très réactive (CCl<sub>3</sub>OO•) qui est plus susceptible que le CCl<sub>3</sub>• d'extraire l'hydrogène des acides gras polyinsaturés (AGPI), ce qui conduit à la peroxydation lipidique (**Fujimoto and Iimuro, 2010**). Le CCl<sub>4</sub> induit un stress oxydatif et une altération de l'homéostasie calcique intracellulaire, responsable d'une nécrose Centro lobulaire et la mort hépatocytaire (**Boll et al., 2014**).

### III.2.2. Plantes algériennes et hépto-protection :

Récemment, **Douichene et al., (2020)** ont évalué les propriétés hépto protectrices et anti-inflammatoires de l'extrait aqueux de racines de *Curcuma longa* contre toxicité de l'APAP chez les souris. Les résultats ont révélé des niveaux croissants des transaminases et albumine sérique dans le groupe traité par l'extrait par rapport au groupe intoxiqué par l'APAP seul. Ainsi, les résultats ont démontré une diminution des taux de glycémie et de gamma glutamyle transférase. De plus, les coupes hépatiques ont révélé des lésions histologiques moins importantes par rapport au foie de souris intoxiquées. Dans l'ensemble, ces résultats suggèrent le rôle protecteur d'extrait aqueux de *Curcuma longa* contre la toxicité hépatique induite par l'APAP. Cette protection pourrait contribuer aux propriétés antioxydants de ses polyphénols et à sa capacité à stimuler le système antioxydant hépatiques.

**Mosbah et al., (2020)** ont publié une étude sur la propriété thérapeutique de l'huile de graines de la *Nigella sativa* sur les lésions hépatiques induites par l'alcool chez les rats mâles albinos. L'alcool est utilisé pour induire une atteinte hépatique désignée par la stéatose et accumulation des gras intra hépatocytaires. Selon les résultats obtenus, le traitement par graines *Nigella sativa* a provoqué une réduction significative des taux sériques d'enzymes hépatiques (AST, ALP, ALT), de cholestérol, de triglycérides et de glucose par rapport aux taux correspondants dans le groupe traité à l'éthanol. Il y avait également une amélioration des caractéristiques histo-pathologiques dans les groupes traités par l'huile de graines de la *Nigella sativa* par rapport au groupe traité par l'alcool.

**Baali et al., (2020)** ont étudié les propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires in vitro de *Lottus corniculatus* par un test de piégeage de radicaux DPPH, de piégeage de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et de dénaturation de l'albumine bovine (BSA). Tandis que les effets antioxydants et anti-inflammatoires in vivo de *Lottus corniculatus* ont été évalués contre l'hépatite induite par l'APAP chez le rat. L'extrait de *Lottus corniculatus* à des doses de 100 et 200 mg/kg a été administré par voie orale une fois par jour pendant sept jours. Les résultats relatifs à cette étude montrent l'effet antioxydant et anti-inflammatoire de la *Lottus corniculatus* in vitro. Les résultats de l'étude in vivo démontrent que l'administration de *Lottus corniculatus* (100 et 200 mg/kg) a réduit l'infiltration de neutrophiles et la nécrose hépatocytaires induites par l'APAP. De même,

les paramètres sériques de la fonction hépatique (AST, ALT, LDH et taux de bilirubine totale) et les marqueurs du stress oxydatif (MDA, GSH, GST et SOD) sont nettement restaurés chez les animaux prétraités par la *Lottus corniculatus* (100 et 200mg/kg) par rapport aux animaux intoxiqués par l'APAP seul. De plus, les taux sériques de Créatine protéine (CRP), de la myeloperoxydase (MPO) circulant et de MPO hépatique ont été diminués. Les meilleurs effets anti-inflammatoire et hépatoprotecteur ont été observés avec la dose de 200 mg / kg d'extrait de *Lottus corniculatus*.

**Guergouri et al., (2018)** ont étudié l'effet des extraits de graines de *Nigella sativa* sur la toxicité hépatique induite par le CCl<sub>4</sub> chez le rat. La caractérisation de composants actifs dans l'extrait est effectuée par CCM et HPLC dévoile la richesse de l'extrait en alpha-tocophérol. Les rats ont été prétraités par l'extrait de la *Nigella sativa* (300mg/kg pendant 15jours). Les deux extraits testés (éthanolique et chloroformique) ont manifesté un effet hépatoprotecteur considérable témoigné par une réduction très significative des transaminases et la phosphatase alcaline, une amélioration de l'état des marqueurs du stress oxydatif (GSH, CAT, SOD, MDA) plasmatique et tissulaire. Les analyses histologiques confirment la protection du tissu hépatique ainsi qu'une disparition des signes de souffrance hépatique résultant de l'intoxication au CCl<sub>4</sub>.

**Aichour et al., (2018)** ont étudié les effets anti-inflammatoires et hépatoprotecteurs de *Capparis spinosa* chez les rats traités par le CCl<sub>4</sub> (30%, 1ml / kg). Une analyse histologique a été réalisée pour évaluer les changements histologiques dans le foie. L'activité anti-inflammatoire in vitro a été évaluée par le test de dénaturation de l'albumine et le test de la stabilisation membranaire érythrocytaire. Les extraits méthanoïques issus de feuilles et fruits montrant une activité anti-inflammatoire in vitro efficace avec un pourcentage maximal d'inhibition de la dénaturation de l'albumine de 61,78% et 61,12%, respectivement. De plus, les deux extraits ont montré une activité hépatoprotectrice significative qui était évidente par la restauration de taux de transaminases et l'aspect histopathologique. Ces résultats ont prouvé que les deux extraits ont une activité anti-inflammatoire et hépatoprotectrice, bien que légèrement meilleure pour l'extrait de feuille.

**Laouar et al., (2017)** ont étudié le potentiel antioxydant et hépatoprotecteur de *Juniperus phoenicea* vis à vis du stress oxydatif induit par le CCl<sub>4</sub>. Les résultats obtenus ont révélé que l'administration de CCl<sub>4</sub> (1ml/kg) a provoqué une augmentation

de paramètres biochimiques (AST, ALT, ALP, LDH et la bilirubine) par rapport au groupe témoin. Alors que l'albumine et la concentration totale de protéines étaient significativement inférieures. De plus, une diminution significative du niveau de GSH, GPX et GST hépatique est associée à une augmentation significative du contenu MDA dans le groupe CCl<sub>4</sub> par rapport au groupe témoin. Cependant, le co-traitement des rats avec *Juniperus phoenicea* prévient ces altérations biochimiques et maintenu le statut antioxydant (GST, GSH, GPX et MDA). Les observations histologiques ont confirmé les preuves biochimiques de l'hépatoprotection. Les résultats de la présente enquête indiquent que *Juniperus phoenicea* possède une activité hépatoprotectrice et cet effet était peut-être dû à ses propriétés antioxydantes.

**Tahira, (2016)** ont valorisé le potentiel hépatoprotecteur de *Fraxinus xanthoxyloides* contre les lésions hépatiques induites par CCl<sub>4</sub> chez le rat. Les rats mâles ont été prétraités pendant un mois par l'extrait de *Fraxinus xanthoxyloides* (200 et 400mg/kg). La Silymarine est utilisée comme standard (100 mg / kg). Après 30 jours, le sérum a été évalué pour les enzymes de la fonction hépatique et les marqueurs biochimiques, les échantillons de foie pour les enzymes antioxydantes, les marqueurs biochimiques, le dosage des comètes et pour l'histopathologie. L'analyse HPLC-DAD de *Fraxinus xanthoxyloides* a révélé l'existence de polyphénols (la rutine et d'acide caféique). Chez les rats traités au CCl<sub>4</sub>, le taux d'alanine transaminase (ALT), d'aspartate transaminase (AST), de bilirubine totale ont été significativement augmentés tandis que la concentration d'albumine dans le sérum a été diminuée par rapport au groupe témoin. Le taux d'enzymes hépatiques antioxydantes, catalase (CAT), glutathion peroxydase (GPX), superoxyde dismutase (SOD), glutathion-S-transférase (GST) et glutathion réductase (GR) a été significativement diminué par rapport au groupe témoin. En outre, une diminution significative du GSH tandis qu'une augmentation des peroxydes lipidiques (MDA), H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> et des dommages à l'ADN ont été observés dans les tissus hépatiques du rat intoxiqués par le CCl<sub>4</sub> seul. En revanche, le prétraitement par *Fraxinus xanthoxyloides* et de Silymarine a restauré le statut biochimique et histopathologique du foie. Donc les résultats de cette étude ont révélé que les feuilles de *Fraxinus xanthoxyloides* protègent éventuellement le foie contre les blessures induites par CCl<sub>4</sub> comme la Silymarine par ses constituants polyphénoliques antioxydants.

**Baali et al., (2016)** ont étudié les mécanismes impliqués dans la protection hépatique par l'extraits polyphénoliques de la *Genista quadriflora* Munby (*Tp*) et *Teucrium polium* geyrii (*Gq*) contre le dysfonctionnement mitochondrial induit par le paracétamol (APAP). Dans cette étude, les rats ont reçu par voie orale de *Gq* ou *Tp* (300 mg / kg) ou de N-acétylcystéine (NAC: 200 mg / kg) une fois par jour pendant dix jours avant l'administration orale d'une dose unique d'APAP (1g/kg). D'une manière intéressante, l'administration préventive des extraits polyphénoliques de *Gq* ou *Tp* exerce une influence hépato protectrice en améliorant les fuites de transaminases et l'histologie du foie et en stimulant les défenses antioxydantes. En outre, la suppression CYP2E1, GSTpi et TNF- $\alpha$ , avec l'amélioration de la bioénergétique mitochondriale peut contribuer à l'hépatoprotection exercée par les extraits de *Gq* et *Tp*. L'extrait de *Tp* a un effet plus important que l'extrait *Gq* et du standard sur l'amélioration de la fonction mitochondriale. Cette étude apporte la première preuve que le prétraitement avec ces extraits naturels présente une activité protectrice in vivo contre l'hépatotoxicité de l'APAP en améliorant la bioénergétique mitochondriale, le statut redox, l'expression des enzymes de phase I et II et les processus inflammatoires probablement en raison de leur teneur élevée en polyphénols totaux.

**Mehenni et al., (2016)** ont mis en évidence l'activité hépato protectrice et antioxydant d'extraits de feuilles de *Pistacia lentiscus* et de fruits contre les lésions hépatiques induites par l'APAP. Un potentiel hépato protecteur a été observé chez les souris prétraitées avec la même dose d'extrait des feuilles ou fruits (125 mg / kg pc) par rapport aux souris traitées par l'APAP (165 mg /kg) seul. La protection par ces extraits se traduit par l'amélioration des paramètres biochimiques (taux des transaminases, phosphatase alcaline et bilirubine totale) et préservation de l'intégrité du tissu hépatique par rapport au groupe intoxiqué par l'APAP seul. De même, les extraits de *Pistacia lentiscus* préviennent l'épuisement des réserves de GSH et la génération de radicaux libres initiateurs peroxydation lipidique et du stress oxydatif hépatique. Il est probable que la richesse des extraits de *Pistacia lentiscus* en divers flavonoïdes importants tels que la catéchine et le glycoside de quercétine empêche l'épuisement du glutathion par le NAPQI° (métabolite toxique de l'APAP), augmentant ainsi le potentiel hépato protecteur de l'extrait de feuille. Enfin, les activités observées peuvent être dues à la présence d'un large spectre de phytoconstituants révélés par la quantification des

polyphénols. Ce résultat indique un meilleur potentiel hépato protecteur des feuilles par rapport à celui des fruits

### **III.3. Activité antidiabétique :**

Le diabète est une maladie complexe caractérisée par une hyperglycémie, associée à nombreuses complications. Le diabète sucré de type 1 résulte de facteurs de dysfonctionnement génétiques, environnementaux ou immunitaires conduisant à la destruction des cellules Bêta pancréatiques privant l'organisme d'insuline endogène, le diabète type 2 est caractérisée par une résistance périphérique à l'insuline (**Vieire et al., 2019**).

#### **III.3.1. Diabétogènes (Alloxane et Streptozotocine) :**

L'alloxane et la streptozotocine sont largement utilisés pour induire un diabète expérimental chez les animaux. Le mécanisme de leur action sur les cellules B du pancréas a été intensivement étudié et est maintenant assez bien compris. L'action cytotoxique de ces deux agents diabétogènes est médiée par des EROs, cependant, la source de leur génération est différente dans le cas de l'alloxane et de la streptozotocine (**Radenković et al., 2016**). L'alloxane et le produit de sa réduction, l'acide dial urique, établissent un cycle redox avec formation de  $O_2^{\circ-}$ . Ces radicaux subissent une dismutation en  $H_2O_2$ . Ensuite, des  $OH^{\circ}$  hautement réactifs sont formés par la réaction de Fenton. L'action des EROs avec une augmentation massive simultanée de la concentration de calcium cytosolique provoque une destruction rapide des cellules B (**Szkudelski, 2001**).

La streptozotocine pénètre dans la cellule B via un transporteur de glucose (GLUT2) et provoque une alkylation de l'ADN. Les dommages à l'ADN induisent l'activation de la poly ADP-ribosylation, un processus qui est plus important pour la diabétogénicité de la streptozotocine que les dommages à l'ADN lui-même. La poly ADP-ribosylation conduit à une déplétion des cellules  $NAD^+$  et ATP. L'amélioration de la déphosphorylation de l'ATP après un traitement à la streptozotocine fournit un substrat pour la xanthine oxydase, ce qui entraîne la formation de  $O_2^{\circ-}$ . Par conséquent, du  $H_2O_2$  et des  $OH^{\circ}$  sont également générés (**Ingaramo et al., 2013**). De plus, la streptozotocine libère des quantités toxiques d'oxyde nitrique qui inhibent l'activité de

l'aconitase et participent aux dommages à l'ADN. En raison de l'action de la streptozotocine, les cellules B subissent la destruction par nécrose (Lenzen, 2008). Le rôle de l'alloxane et de la Streptozicine dans l'induction du diabète expérimentale sont illustres dans la **Figure 18**. Le stade précoce de la maladie est caractérisé par une intolérance au glucose et une dyslipidémie provoquant une altération de la réponse insulinémique. De cette altération vont découler de nombreux désordres métaboliques responsables d'une aggravation de l'état diabétique du patient : une lipotoxicité fragilisant principalement les cellules du pancréas ainsi que les cellules cardiaques et augmentant la résistance à l'insuline des tissus périphériques (Eddouks *et al.*, 2017).

### **III.3.2. Plantes Algériennes et diabète**

Depuis longtemps, la phytothérapie du diabète a pris sa part que ce soit dans la médecine traditionnelle ou la recherche scientifique. Citons à titre d'exemple quelques plantes médicinales traditionnellement utilisées en Algérie et scientifiquement évaluées pour leur activité antidiabétique : *Solidago virgaurea*, *Zygophyllum cornutum*, *Peganum harmala*, *Limoniastrum guyonianum*, *Trigonella foenum graecum* et plusieurs d'autres.

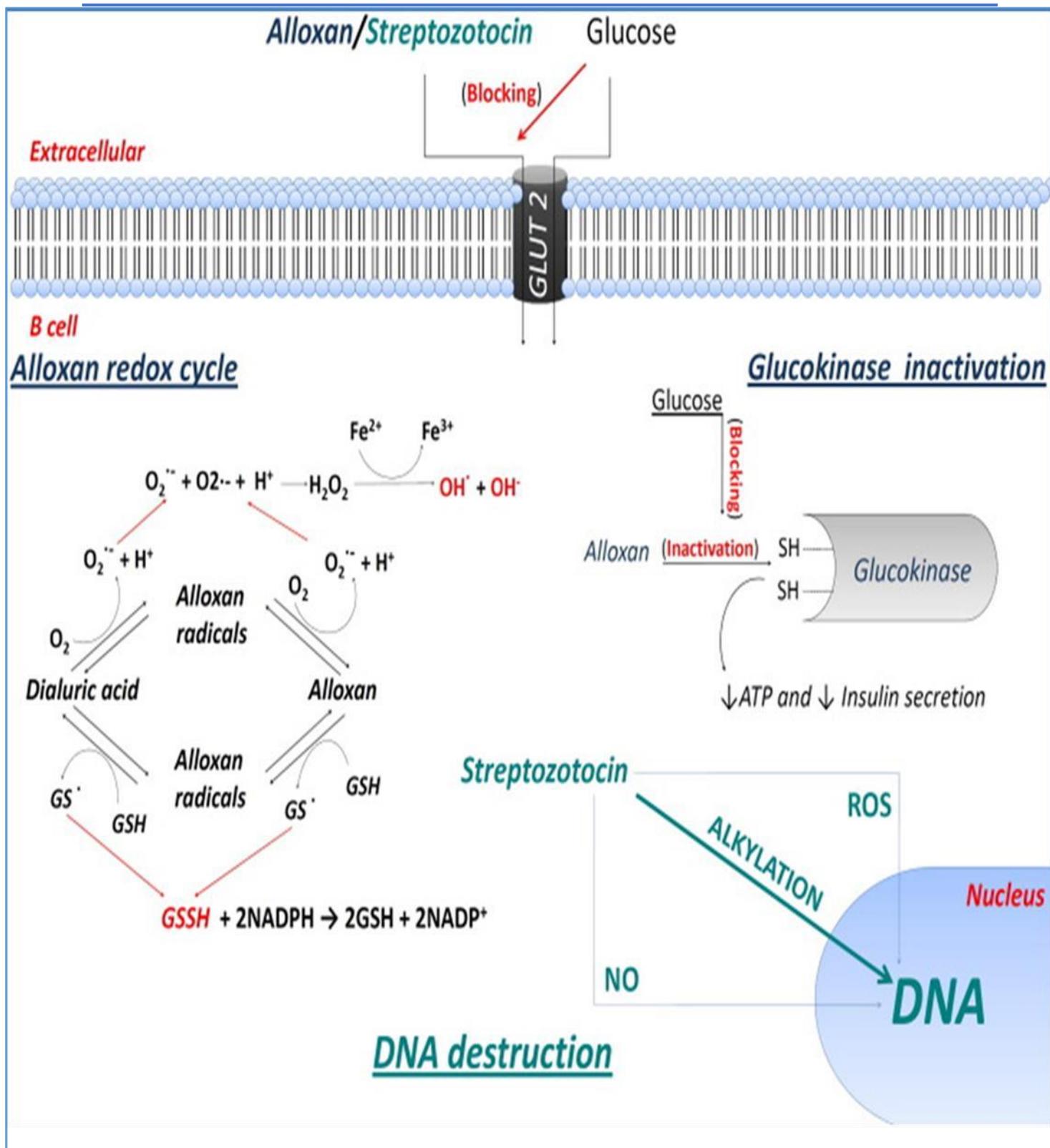


Figure 18 : Mécanismes communs de la diabétogènes par l’alloxane et streptozotocin (Radenković et al., 2016).

**Abdel-Azim Sanad et al., 2020** ont étudié le potentiel antidiabétique et hypolipidémiques de l'extrait de *Solidago virgaurea* chez des rats diabétiques traités par l'alloxane. Les résultats de cette étude montrent que l'administration d'alloxane à des rats a entraîné une augmentation significative des transaminases, taux d'urée et diminution dans les niveaux de protéines totales et d'albumine par rapport à leurs rats témoins correspondants. L'extrait de *Solidago virgaurea* (250 mg/kg/J pendant 15 jours) a considérablement réduit la glycémie, taux de TNF-alpha et taux de MDA pancréatique. De plus, l'administration d'extrait de *Solidago virgaurea* a amélioré significativement l'insulinémie, l'albunémie et la SOD pancréatique par rapport aux animaux diabétiques. L'effet hypoglycémiant de l'extrait peut être dû aux polyphénols actifs capables de neutraliser les radicaux libérés issus de l'alloxane et de renouveler des îlots B de Langerhans.

**Rajah, 2020** a étudié l'activité antioxydante et antidiabétique de trois plantes médicinales (*Zygophyllum cornutum* Coss., *Peganum harmala* L., *Limoniastrum guyonianum* Boiss) contre le diabète induit par l'alloxane. D'abord, Les trois plantes testées ont montrées une activité antioxydantes dans les modèles utilisés in vitro. Le pouvoir antidiabétique (in vivo), est évalué sur souris albinos mâles par l'utilisation de l'alloxane comme agent diabétogène. Les résultats ont montré une très forte activité antidiabétique de *Zygophyllum cornutum* et *Peganum harmala* surtout à long terme par rapport à la metformine (standard).

**Ramdane et al., 2020** ont étudiées l'effet antioxydante et antidiabétique de *Myrtus nivellei* contre le stress oxydatif chez les rats rendus diabétiques à l'alloxane. L'administration journalière de cet extrait à deux doses différentes, 100 et 300 mg/kg, aux rats diabétiques pendant 21 jours a provoqué une augmentation significative de niveaux des antioxydants (la SOD, la catalase et la GSH), et une baisse du MDA, marqueur de la peroxydation lipidique particulièrement à la dose de 300 mg/kg. Cette étude confirme et justifie l'usage traditionnel de *Myrtus nivellei* pour combattre le stress oxydatif et prévenir l'installation des diabètes.

**Bencheikh et al., 2020** ont étudié l'effet antioxydante et antidiabétique de l'extrait brut de *Trigonella foenum-graecum* sur les dommages induits par la streptozotocine

chez le rat. Le diabète a été induit après une seule injection intrapéritonéale de streptozotocine (50 mg / kg de poids corporel) et le *Trigonella foenum-graecum* (200 mg / kg/J) pendant 18 jours. A la fin de l'expérience, les rats ont été sacrifiés. L'administration de *Trigonella foenum-graecum* a considérablement amélioré la polydipsie, la polyphagie et a également compensé la perte de poids des rats diabétiques. De plus, l'analyse photochimique montre la richesse cette plante en tanins. Les résultats ont révélé que le *Trigonella foenum* améliore les dommages chez les rats diabétiques, ce qui valide à certains égards l'utilisation traditionnelle de cette plante dans le traitement du diabète

**El-Ouady et al., 2020** ont évalué l'activité antidiabétique et antioxydante de l'extrait aqueux de feuilles de *Terebinthus atlanticus* (*T. atlanticus*). Cette étude démontre l'effet anti hyperglycémiant des extraits aqueux de *T. atlanticus* chez des rats diabétiques en l'améliorant du stress oxydatif et la prévention du foie.

**Cherrad and Bouderbala, 2019** ont étudié l'effet des *grignons d'olive* (*GO*) sur la glycémie et le statut oxydatif chez des rats rendus diabétique par injection à la streptozotocine. Les rats diabétiques soumis au régime supplémentés avec les *GO* (*DGO*) sont comparés au groupe non traité D. Les teneurs en glucose et l'HBA1c sont respectivement, 1,7 et 1,5 fois plus faibles, alors que le taux d'insuline reste inchangé. Au niveau du foie, du cœur, du rein et du muscle, une augmentation de l'activité de la SOD de la GSH-Px et de la CAT est notée. Au niveau sérique, les valeurs de l'acide urique et de la vitamine C sont 1,4- et 2,7-fois plus augmentées chez le groupe traité par *GO* comparé au groupe non traité. Chez le rat rendu diabétique, la consommation du régime supplémenté par les grignons d'olive induit a une diminution de la glycémie. Il semblerait aussi que ce régime stimule la défense antioxydant tissulaire, en augmentant l'activité enzymatique endogène en particulier, de la SOD, CAT et GPXPx et non enzymatique tel que l'acide urique et la vitamine C.

**Cherbal et al., 2017** ont étudié l'activité antidiabétique et hypolipidémique de l'extrait de feuilles de pistache algérien (*Pistachia lentiscus* L.) Ils ont évalué les effets de l'extrait de feuilles de *P. lentiscus* sur la glycémie, taux de cholestérol, de triglycérides et d'insuline chez les rats rendu diabétiques par l'alloxane. Les effets de l'extrait sur l' $\alpha$ -amylase, la sucrase et l'absorption du glucose par les cellules de levure in vitro ont également été évalués Pour la détermination qualitative des composés

biologiquement actifs, l'analyse RP-HPLC de l'extrait a été réalisé. Les résultats montrent l'efficacité de l'extrait de *P. lentiscus* L à réduire significativement de la glycémie ainsi que taux de cholestérol et de triglycérides et a provoqué une augmentation significative de l'insulinémie. De plus, il a considérablement inhibé l' $\alpha$ amylase et activités de la sucrase. L'extrait de *P. lentiscus* semble être une source potentielle pour le traitement du diabète.

**Lahfa et al., 2017** ont étudié l'effet hypoglycémiant des extraits de *Citrullus colocynthis*. L'analyse Phytochimique confirme la présence de saponines, d'alcaloïdes totaux. Les résultats obtenus montrent un effet anti hyperglycémiant des extraits de *Citrullus colocynthis* sur des rats diabétiques et une stabilité de la glycémie à des valeurs normales.

**Medjahed et al., 2016** ont étudié l'activité antidiabétique des extraits de feuilles (*FAL*) et d'écorce (*FAB*) de *Fraxinus angustifolia* in vivo. Après l'induction du diabète aux rats par STZ, les animaux ont reçu ensuite les extraits (25 et 50 mg / kg). 2 h après l'induction de la STZ, les deux extraits ont montrés un effet hypoglycémiant considérable a été observé chez les rats diabétogènes. Les résultats obtenus indiquent l'effet antidiabétique de cette plante.

#### **III.4. Activités anti-cancer**

Le cancer est l'une des principales causes de mortalité dans le monde. L'une de ses caractéristiques est la prolifération rapide des cellules anormales qui peuvent essaimer dans d'autres organes, formant ce qu'on appelle des métastases. De nombreux cancers peuvent être prévenus en évitant les principaux facteurs de risque, comme le tabagisme. Un nombre significatif de cancers peuvent être soignés par la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie surtout s'ils sont détectés suffisamment tôt (**Hodgson, 2008**). Malgré d'énormes efforts pour créer des médicaments chimiothérapeutiques efficaces, il reste un énorme problème de toxicité et de sélectivité. La toxicité de la chimiothérapie moderne et la résistance des cellules cancéreuses aux agents anticancéreux nous amènent à rechercher de nouveaux traitements et méthodes de prévention de cette maladie insidieuse, Les polyphénols végétaux ont été mis en

évidence non seulement comme chimio préventifs, mais également comme substances potentiellement anticancéreuses (**Desai et al., 2008 ; Hilal et al.,2017**).

Dans ce contexte, des nombreuses plantes algériennes ont montrés leur potentiel anti cancer.

**Benarba et al.,2019** ont évalué l'effet anti-cancer de *Bryonia dioica Jacq*, une plante largement utilisée en médecine traditionnelle en Algérie pour le traitement du cancer. L'effet cytotoxique de la décoction aqueuse de *Bryonia dioica* contre les cellules MDA-MB-231 du cancer du sein a été évalué par un test MTT. L'induction de l'apoptose a été évaluée par un test d'annexine V-fluorescien iosthiocyanate. La coloration à l'iodure de propidium de l'ADN cellulaire a été utilisée pour évaluer les effets sur le cycle cellulaire. En plus de l'analyse des principaux composés des extraits ont été déterminés. Les résultats ont montré que l'extrait aqueux de *Bryonia dioica* induisait la mort cellulaire en fonction du temps. L'effet inhibiteur le plus élevé a été produit à des concentrations de 50 µg / ml ou plus après 72 h de traitement (91,15 %). De plus, l'extrait (250 µg / ml), a induit l'apoptose des cellules MDA-MB-231. Ceci était accompagné d'un arrêt du cycle cellulaire en phase G2 / M. Les analyses spectrales de l'extrait aqueux de *Bryonia dioica* ont montré la présence de la MYR cétine. Ces résultats suggèrent que *Bryonia dioica* pourrait être considéré comme une source prometteuse pour le développement de nouvelles thérapies contre le cancer du sein.

**Terkmane et al., 2018** ont étudié l'effet antioxydant et anti-cancer de *Ruta chalepensis*. Le screening Phytochimique ont mis en évidence la présence de biomolécules responsables de ses propriétés thérapeutiques. L'activité antiradicalaire des extraits de *Ruta chalepensis* a été réalisée par les tests du DPPH et de chélation du fer et du pouvoir réducteur et l'effet anticancéreux par la mesure de viabilité cellulaire en utilisant le sel de tétrazolium MTT testé sur sept lignées de cellules leucémiques (lymphoblastes de type B et lymphocytes T) et notamment sur des cellules sanguines saines (PBLs). Les résultats obtenus ont montré que l'extrait éthanolique présentait un taux élevé de polyphénols totaux, de flavonoïdes comparé à l'extrait aqueux. L'extrait éthanolique exerçait également une forte activité antiradicalaire contre le radical libre DPPH (IC50 = 51,18 µg/ml) et une bonne activité chélatrice (IC50 =660 µg/ml). En outre, les résultats obtenus sur l'activité anticancéreuse indiquent que le traitement des

sept lignées de cellules cancéreuses (CEM, H9, Jurkat, Skw 6.4 et CEM-IRCs) et des cellules sanguines saines (PBLs) par différentes concentrations des extraits éthanolique, aqueux et huiles essentielles induit sélectivement la mort des cellules cancéreuses de manière dose dépendante. L'huile essentielle et l'extrait éthanolique ont montré une forte cytotoxicité sur les cellules cancéreuses testées sans affecter les cellules saines. Ces résultats encourageants montrent que *Ruta chalpensis* est considérée comme source considérable d'agents anticancéreux et antioxydants.

**Boutennoun et al., 2019**, ont évalué le potentiel antioxydant et anti cancer de *Malva sylvestris*. L'activité antioxydante de l'extrait hydro-méthanolique de *Malva sylvestris* a été étudiée par divers systèmes in vitro établis, notamment l'activité de piégeage des radicaux DPPH, la réduction du peroxyde d'hydrogène et le dosage du pouvoir réducteur ferrique. L'activité antiproliférative de l'extrait de plante a été testée contre trois lignées cellulaires tumorales: MCF-7, Hep2 et WEHI par l'utilisation du test de bromure de MTT. Une teneur importante en polyphénols, flavonoïdes et tanins a été détectée dans l'extrait testé. Les résultats ont montré que l'extrait présentait des propriétés antioxydantes élevées, qui ont été démontrées par sa capacité à piéger des radicaux libres DPPH et l'élimination de peroxyde d'hydrogène. Pour l'activité antiproliférative, les résultats ont démontré que l'extrait végétal inhibait significativement la croissance des cellules tumorales et la formation de colonies d'une manière dépendante de la concentration.

**Rezzoug et al., 2019** ont exploré l'effet antioxydant, antibactérienne et anti-cancer de des extraits éthanoliques (*EE*) et des huiles essentielles (*OE*) de deux espèces de la famille des Lamiacées, *Ocimum basilicum L.* et *Thymus algeriensis* Boiss. & Reut., Cultivé dans l'Atlas Algérien saharien. La capacité de piégeage des radicaux libres et le potentiel antioxydant des plantes ont été étudiés à l'aïd de teste de piégeage de DPPH° et ABTS°. Les activités antimicrobiennes ont été évaluées contre plusieurs agents pathogènes caractéristiques des bactéries à Gram négatif (trois espèces), des bactéries à Gram positif (trois espèces) et des champignons (deux espèces). La méthode de micro dilution a été utilisée pour estimer les concentrations minimales inhibitrices (CMI). Le potentiel anticancéreux des deux plantes contre plusieurs types de cancer a également été étudié à l'aide du test MTT et indiqué comme étant les doses toxiques ayant entraîné une réduction de 50% de la croissance des cellules cancéreuses (DL50).

Les résultats ont démontré la richesse de deux plantes en flavonoïdes et des huiles essentielles. Les extraits éthanoliques et les huiles essentielles des deux plantes ont présenté des activités antioxydantes modérées et des activités antimicrobiennes modérées à faibles. De plus, les activités anticancéreuses contre les lignées cellulaires cancéreuses humaines examinées étaient associées uniquement aux *OE* des deux plantes. Ces données suggèrent que les composés bioactifs trouvés dans les extraits éthanoliques et les huiles essentielles d'*Ocimum basilicum* et de *Thymus algeriensis*, avec diverses activités antioxydantes, antimicrobiennes et anticancéreuses, peuvent avoir des applications bénéfiques dans les technologies nutraceutiques et pharmaceutiques.

**Tigrine et al.,2014** ont étudié l'activité antioxydant et anti-cancer d'une plante médicinale saharienne *Cléome arabica* L. L'extrait polyphénolique des feuilles de *Cléome arabica* (EFCA) est étudié pour l'activité antioxydant in vitro en utilisant les tests du DPPH, de chélation du fer et du pouvoir réducteur. Les effets anticancéreux ont été évalués sur cinq lignées de cellules cancéreuses humaines, MCF-7, DLD-1, HepG2, HeLa et SK-N-BE. Les résultats obtenus montrent que l'EFCA a exercé une forte activité antioxydant contre le radical libre DPPH. (IC50 4,88 µg/ml) et un puissant pouvoir réducteur. Cependant, une bonne activité chélatrice n'a été obtenue qu'avec des concentrations élevées. En outre, les résultats obtenus indiquent que le traitement des 5 lignées de cellules cancéreuses avec les différentes concentrations de l'extrait (1-200 µg/ml) a réduit le nombre cellulaire d'une manière dose dépendante. Le traitement des cellules cancéreuses par 200 µg/ml d'extrait a bloqué la croissance cellulaire induite par le facteur de croissance EGF, en empêchant la phosphorylation d'AKT et d'ERK et en diminuant le niveau de la protéine anti-apoptotique Bcl-2. Par conséquent, l'extrait peut jouer le rôle d'un agent préventif et aussi d'un agent curatif après l'installation du cancer.



## *Conclusion et Perspectives*





Cette étude bibliographique a été consacrée à l'étude du stress oxydatif et son rôle dans le développement des pathologies et du rôle éventuel de plantes médicinales dans la prévention.

De notre étude, il ressort que le stress oxydatif est une circonstance anormale que traversent parfois nos cellules ou un de nos tissus lorsqu'ils sont soumis à une production, endogène ou exogène, de radicaux libres oxygénés qui dépasse leurs capacités antioxydantes. L'excès de radicaux libres non neutralisés par les défenses ce qui cause des dommages pour les macromolécules (lipides, protéines, ADN...etc) essentielles de nos cellules. Le stress oxydatif touche donc l'ensemble des tissus et des métabolismes et de ce fait il participe à un grand nombre de pathologies (diabète, atteintes hépatiques, inflammation, maladies cardiovasculaires, cancers). Les antioxydants retardent ou préviennent les dommages cellulaires causés par ces radicaux libres. Certains des antioxydants tels que le glutathion, sont produits au cours du processus de métabolisme du corps, et il existe également des enzymes dans le corps qui traitent aussi les radicaux libres. Les polyphénols (acides-phénoliques, flavonoïdes... etc), des vitamines telles que la vitamine C et E, ainsi que des minéraux tels que le sélénium et le manganèse.

De même, dans cette étude, nous avons présentés les résultats pertinents de travaux de recherches récentes réalisées sur des plantes médicinales algériennes contre le diabète, l'atteinte hépatique et le cancer. Pour hépato-protectrice, un grand nombre de plantes médicinales algériennes ont montres une efficacité dans la prévention du foie contre les dommages oxydatifs induits par le paracétamol, l'alcool et le CCl4 sur des animaux de laboratoire. Les indices de protection hépatique sont généralement liés à la réduction des taux de transaminases, l'augmentation des antioxydants hépatiques (SOD, GSH, ect) et la restauration du tissu hépatique. La

*Trigonella foenum, Pistachia lentiscus, Citrullus colocynthis, Zygophyllum cornutum Coss., Peganum harmala, Limoniastrum guyonianum, Nigella sativa, Lottus corniculatus, Capparis spinosa, et le Genista quadriflora Munby* sont des plantes

endémiques les plus efficace en hépato-protection. De nombreux chercheur ont intéressés à l'effet antidiabétique des plantes médicinales algériennes chez les rats rendus diabétiques par l'alloxan ou la Streptozicine, l'amélioration de l'insulinémie, la glycémie et/ou les antioxydants du pancréas sont les indices de l'efficacité antidiabétiques des plantes testés. La *Fraxinus angustifolia*, *Citrullus colocynthis*, *Pistachia lentiscus*, *Terebinthus atlanticus*, *Solidagovi gaurea*, *Trigonella foenum graecum*, ont montrés un effet hypoglycémiant considérable. D'autre plantes algériennes montrent leur potentiel anti-cancer contre certains types de cancer (cancer de sein, de sang ...ect). Les principales espèces endémiques dotés d'une activité anti cancer sont la *Bryonia dioica Jacq*, *Ruta chalepensis*, *Malva sylvestris*, *Ocimum basilicum L.* et *Thymus algeriensis* ...ect.

Les mécanismes préventions par plantes médicinales cites ci-dessus contre le stress oxydatif restent méconnu. La présence des polyphénols dans plantes médicinales citées pourrait être les responsables de l'efficacité de ces plantes contre le diabète, le cancer et l'atteinte hépatique. Les divers aspects abordés dans ce mémoire ouvrent de nouvelles perspectives de recherche visant *les* plantes médicinales algériennes afin d'établir le mécanisme d'action impliquées dans la prévention des pathologies reliées aux stress oxydative. À cet effet, il serait intéressant de valider les bienfaits des plantes médicinales utilisées dans la médecine traditionnelle algérienne on se basant sur des progrès scientifiquement bien-fondés afin de comprendre leur mode d'action biologiques.





# *Références*

# *Bibliographiques*



## « A »

**Abbas M, Saeed F, Anjum FM, Afzaal M, Tufail T.** Natural polyphenols: An overview. *Inter J Food Prop*, 2017, 20(7): 13-21.

**Abdel-Azim S, Fatma S, Fathy A, Walid H E.** Antidiabetic and hypolipidemic potentials of *Solidago virgaurea* extract in alloxan-induced diabetes type 1, *Archives of Physiology and Biochemistry*, 2020, 1381-3455.

**Aichour R, Benzidane N, Arrar L, Charef N, Baghiani A.** Hepatoprotective and antiinflammatory activities of Algerian *Capparis spinosa* L , *Annual Research Review in Biology*, ISSN, 2018, 25( 3): 2347-2351 .

**Amiot MJ, Riollet J, Landrier F.** Polyphénols et syndrome métabolique: polyphenols and metabolic syndrome. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 2009, 3(5) : 476-482. **Avery SV.** Molecular targets of oxidative stress. *Biochem. J*, 2011, 434: 201–210D.

**Aouacheri W, Saka S, Djafer R, Lefranc G.** Effet protecteur du diclofénac contre le stress oxydatif induit par la toxicité du paracétamol chez les rats. *Ann Biol Clin*, 2009, 67(6): 619– 627.

**Avery SV.** Molecular targets of oxidative stress. *Biochem. J*, 2011, 434: 201–210.

**Ayala A, Muñoz MF, Argüelles S.** Lipid peroxidation: production, metabolism, and signaling mechanisms of malondialdehyde. *Med Cell Longevity*, 2014, 360438:31

## « B »

**Baali N.** Effet préventif des polyphenols de *Cynara cardunculus*, *Genista quadriflora* et *Teucrium pollium* sur le dysfonctionnement mitochondrial, induits par le paracétamol. Thèse, Université de Constantine 1, Algérie, 2017, (P65,73).

**Baali N, Mezrag A, Bouheroum M, Benayache F, Benayache S, Amedah A.** Antiinflammatory and antioxidant effects of *Lotus corniculatus* on paracetamol-

induced hepatitis in rats. *Anti-inflammatory Anti-allergy Agents in Medicinal Chemistry*, **2020**, 19 (2): 128-139.

**Baali N, Belloum Z, Baali S, Chabi B, Pessemesse L, Fouret G, Cabello G, Wrutniak Cabello C.** Protective activity of total polyphenols from *Genista quadriflora* Munby and *Teucrium polium geyrii* Maire in acetaminophen-induced hepatotoxicity in rats. *Nutrients* **2016**, 8, 193:1-20.

**Baudin B,** Stress oxydant et protections antioxydantes, oxidative stress and antioxidant protections. *Revue Francophone des Laboratoires*, **2020**, 2:22-30.

**Becker MM, Nunes GS, Ribeiro DB, Silva FE, Catanante G.** Determination of the Antioxidant capacity of red fruits by miniaturized spectrophotometry assays .*J Braz Chem Soc*, **2019**, 30(5):128-139.

**Benarba B, Almahy E, Atanasio P.** Bryonia dioica aqueous extract induces apoptosis and G2/M cell cycle arrest in MDA-MB 231 breast cancer cells. *Molecular Medicine Reports*, **2019**, 19(7): 73-80.

**Bencheikh D, Khennouf S, Dahamna S.** Protective effects of *Trigonella foenumgraecum* crude extract over damage induced by streptozotocin diabetes rats. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, **2020**, 10 (4):138-141.

**Benhouhou S,** A brief overview on the historical use of medicinal aromatic plants of Algeria. *Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région médicinale des Aurès*. Thèse de Doctorat, Université Mohamed khider-Biskra Faculte des Sciences de la Nature et de la vie ,**2015**.

**Bensakhria A.** Le Stress Oxydatif. *Toxicol Générale*, **2018**: 1-21.

**Bjørklund G, Dadar M, Martins N, Chirumbolo S, Goh BH, Smetanina K.** Brief challenges on medicinal plants: an eye Opening look at ageing related disorders, basic clin. *Pharmacol Toxicol*, **2018**, 122(6): 539-558.

**Bhattacharyya A, Chattopadhyay R, Mitra S, Crowe SE.** Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiol Rev*, **2014**, 94(2):32954.

**Boll M, LutzWD, Becker E, Stampfl A.** Mechanism of carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Zeitschrift für Naturforschung C*, **2014**, 56(6):7-11.

**Bonnefont-Rousselot D, Théron P, In Delattre J, Durand G, Jardillier JC.** Radicaux libres et antioxydants. Biochimie pathologique: aspects moléculaires et cellulaires. Médecinesciences Flammarion, **2003**, 270:59-81.

**Boumediou A. et Addoun S.** Etude ethnobotanique sur l'usage des plantes toxiques, en médecine traditionnelle, dans la ville de Tlemcen (Algérie). Thèse de Doctorat, Faculté de Médecine, Université Abou Bekr Belkaïd, Tlemcen, **2017**: P118.

**Boutennoun H, Boussoufe L, Kebieche M, Al-Qaoud K, Madani K.** Phenolics Content, antiproliferative and antioxidant activities of Algerian malva sylvestris. European Journal of Biological Research **2019**, 9, 10-19.

**Bouzabata A, Yavuz M,** Médecine traditionnelle et ethnopharmacologie en Algérie : de l'histoire à la modernité. Ethno Pharmacol, **2019**, 62 :86-92.

**Brainina K, Stozhko N, Vidrevich M.** Antioxidants: terminology, methods, and future considerations. Antioxidants, **2019**, 8(8): 294-299.

## « C »

**Cardenas J.** Qu'est-ce qu'une plante médicinale? Doctissimo :27/06/2014 (Mise à jour le 24 juillet 2019).

**Casañal A, Zander U, Muñoz C , Dupeux F, Luque I, Botella M A.** The Strawberry pathogenesis-related 10 (PR-10) fra a proteins control flavonoid biosynthesis by binding to metabolic intermediates. J Biol Chem, **2013**, 288(49): 35322-35332.

**Chagas VT, França LM, Malik S, Andrade Paes AM.** Syzygium cumini (L) skeels: a prominent source of bioactive molecules against cardiometabolic diseases. Frontiers in Pharmacology, **2015**, 6(1190): 76-82.

**Chebaibi M, Bousta I, Iken H, Hoummani A, Ech-Choayeby A, Najdi T S, Houssaini S.** Ethnopharmacological survey of medicinal plants used in traditional treatment of kidney diseases in fez–meknes region, Morocco. phytothérapie. Lavoisier SAS, **2020**, 18(2):99-114.

**Cherrad H, Bouderbala S.** Les grignons d'olive diminuent la glycémie et améliorent l'activité antioxydant tissulaire, chez le rat rendu diabétique par injection à la streptozotocine. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, **2019**,33(1): 56.

**Cherbal A, Kebieche M, Yilmaz E, Aydoğmuş Z, Benzaouia L, Benguessoum D, Benkedidah M, Madani K.** Antidiabetic and hypolipidemic activities of Algerian *Pistachia.entiscus* L. leaves extract in alloxan-induced diabetic rats. *South African Journal of Botany*, **2017**, 108: 157-162.

**Cutrim CS, Antonio M, Cortez S.** A review on polyphenols: Classification, beneficial effects and their application in dairy products. *Diet j*, **2018**, 71 (3):564-578.

**Chelombitko MA.** Role of reactive oxygen species in inflammation. *Moscow Univ Biol Scien Bull*, **2018**, 73: 199–202.

**Curtis JM, Hahn WS, Long EL, Burril JS, Arriaga EA, Bernloh DA.** Protein carbonylation and metabolic. *Control Systems*, **2012**, 23 (8):399-406.

**Cummins I, Dixon D, Freitag Pohl S, Skipsey M, Edwards R.** Multiple roles for plant glutathione transferases in xenobiotic detoxication. *Drug Metab.Rev*, **2011**, 43:266–280.

## « D »

**Douichene S, Rached W, Djebli N.** Hepato-protective effect of *Curcuma longa* against paracetamol induced chronic hepatotoxicity in swiss mice. *Journal of Biological Sciences*, **2020**, 13(3), 1995-6673: 275 – 279.

**Desai AG, Qazi GN, Ganju RK, El-Tamer M.** Medicinal plants and cancer chemoprevention. *Curr Drug Metab*, 2008,9(7):581-91.

**Delattre J, Beaudeau J L, Bonnefont-Rousselot D.** Radicaux libres et stress oxydant. *Tec & Doc Lavoisier*, **2005**, 549 p.

**DiosAlché J.** A concise appraisal of lipid oxidation and lipoxidation in higher plants. *Redox Biology*, 2019, 23:101-136.

**Deavall DG, Martin EA, Horner JM, Roberts R.** Drug-induced oxidative stress and toxicity. *J. Toxicol*, **2012**, 64:54-60.

**Durazzo A, Lucarini M, Eliana B, Souto D ; Cicala C , Caiazzo E, Angelo A.** Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytother Res*, **2019**, 33(9):1–23.

**Doctissimo. Définition des plantes médicinales [en ligne]. [Consulté sept.2020].**  
**Disponible sur : [www.doctissimo.fr](http://www.doctissimo.fr) > Santé**

## « E »

**El-Ouady F, Hajji L, Eddouks M.** Effect of *Terebinthus atlanticus* on glucose metabolism in diabetic rats. Formerly *Current Drug Targets-Cardiovascular & Hematological Disorders*, **2020**, 20 (1):31-40.

**El-Kenawi A, Ruffell B.** Inflammation, ROS, and Mutagenesis. *Cancer cell*. **2017**, 32(6): 727-729.

**Engonga P, Edou R , Aboughe-Angone S, Edwige Mengome L, Kamsi L.** Etude phytochimique de *Senna occidentalis* (L.) Link et *Cissus quadrangularis* (Linn) deux Plantes médicinales gabonaises utilisées contre la filaire loa loa. *Europ Scient J*, **2020**, 16, (21): 1857-7881.

## « F »

**Fukai T, Ushio-Fukai M.** Cross-Talk between NADPH oxidase and mitochondria: role in ROS signaling and angiogenesis. *Cells*, **2020**, 9(8), 18-49.

**Favier A.** Le stress oxydant : intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Mécanismes biochimiques*, **2003**, 270: 108-115.

**Farmer EE, Mueller MJ.** ROS-mediated lipid peroxidation and RES-activated signaling. *Ann Rev Plant Biol*, **2013**, 64:429-450.

**Fedorova M, Bollineni RG, and Hoffmann R, Barrera G.** Protein carbonylation as a major hallmark of oxidative damage: update of analytical strategies. *Redox Proteomics*, **2014**, 33(2):79-97.

**Finaud J, Lac G, Filaire E.** Oxidative Stress. Relationship with exercise and training. *Sports med*, **2006**, 36 (4): 327-358.

**Fetoni AR, Paciello F, Rolesi R, Paludetti G, Troiani D.** Targeting dysregulation of redox homeostasis in noise-induced hearing loss: Oxidative stress and ROS signaling. *Free Rad Biol Med*, **2019**, 135:46-59.

**Fromenty B.** Toxicité mitochondriale et métabolique des médicaments : mécanismes et conséquences au niveau du foie. *Réanimation*, **2016**, 19 : 552-567.

**Fromenty B.** Mécanismes de l'hépatotoxicité médicamenteuse hépatologie, **2010**, [7015-M40] - Doi : 10.1016/S1155-1976(10)54650-3.

**Fortea JI, Fernández-Mena C, Puerto M.** Comparison of two protocols of carbon tetrachloride-induced cirrhosis in rats. *Sci Rep*, 2018, 8:91-63.

**Fujimoto J, Imuro Y.** Carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity. *Biomedical sciences*, **2010**, 9: 437-455.

## « G »

**Gulcin I.** Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Archives of Toxicology*, **2020**, 94: 651–715.

**Guergouri F Z.** Etude de l'effet des extraits de *Nigella sativa* sur la toxicité Hépatique induite par le CCl4 chez le rat wistar. Dépôt Institutionnel de l'Université Ferhat ABBAS - Sétif 1, **2018** : 101 p.

**Gaschler MM, Stockwell BR.** Lipid peroxidation in cell death. *Biochem Biophys Res Commun*, **2017**, 482(3): 419–425.

**Guichardant M, Bacot S, Molière P, Lagarde M.** Les biomarqueurs de la peroxydation lipidique. *OCL*, 2006, 13 (1):31-35.

## « H »

**Halliwell B.** Reactive Species and Antioxidants. Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life. *Plant Physiol*, **2006**, 141(2):312-22

**Halliwell B, Gutteridge JM.** Free Radicals in Biology and Medicine, Oxford University Press.Oxford, UK, **1999**: 968 p.

**Hamel T., Sdou S., Seridi R, Boukhdir S, Boulemtafes A.** Pratique traditionnelle d'utilisation des plantes médicinales dans la population de la péninsule de l'edough (nord-est algérien) Plantes médicinales de la péninsule de l'Edough (Algérie). *Ethno pharmacol*, **2018**, 59:75-81.

**HellouJ, RossNW, Moon, TW.** Glutathione GST GSH complementary markers of oxidative stress in aquaticbiota. *Environ Sci Pollut Res*, **2012**, 19:2007–2023.

**Hanáková Z, Hošek J, Kutil Z, Temml V, Landa P, Vaněk T, Schuster D, Šmejkal K.** Anti-inflammatory activity of natural geranylated flavonoids: cyclooxygenase and lipoxygenase inhibitory properties and proteomic analysis. *J. Nat. Prod*, **2017**, 80(4):999– 1000.

**Hilal Z, Silbermann M, Amash A, Gincel D, Abdel-Sattar E, Sarikahya NB.** Medicinal plants and natural active compounds for cancer chemoprevention/chemotherapy, *EvidenceBased Complementary and Alternative Medicine*, **2017**, 4536.

**Hodgson S.** Mechanisms of inherited cancer susceptibility. *J Zhejiang .Univ Sci*, **2008**, 9(1):1–4.

**Hider RC, Liu ZD, Khodr HH.** Metal chelation of polyphenols. *Methods Enzymol*. **2001**; 335:190-203.

## « I »

**Ingaramo PI, Francés DE, Ronco MT, Carnovale CE.** Diabetes and its hepatic complication hot topics in endocrine and endocrine-related diseases, monica Fm Fedele, *IntechOpen*, **2013**, DOI: 10.5772/53684.

## « J »

**aeschke H, Luqi D, Nga N, Anup R.** Mitochondrial damage and biogenesis in acetaminophen-induced liver injury. *Liver Research.* **2019**,1(3) :150-156.

**Jortie S.** La phytothérapie, une discipline entre passé et futur : de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel, thèse, université Bordeaux, **2015** : P212.

## « K »

**Krenkel O, Mossanen JC, Tacke F.** Immune mechanisms in acetaminophen-induced acute liver failure. *Hepatobiliary Surg Nutr.* **2014**;3(6):331-43.

**Kim Y, Keogh J B, Clifton P M.** Polyphenols and glycemic control. *Nutrients* ,**2016**, 8, 17. 127565.

**Kpodji P, Lozes E, Dougnon V, Assogba P, Koudokpon H, Baba Moussa L.** Utilisation des plantes du sud-bénin dans le traitement des maladies inflammatoires : enquête ethnopharmacologique auprès des herboristes. *Rev Ivoir Sci Technol.*, **2019** ,34 :127-143.

**Khan AA, Alsahli MA, Rahmani AH.** Myeloperoxidase as an Active Disease Biomarker: Recent Biochemical and Pathological Perspectives. *Med Sci*, **2018**, 6(2):133.

## « L »

**arrey D.** Plantes médicinales : intérêt thérapeutique et risque d'hépatotoxicité. *Hépatologie*, **2001**, 7-015-P-15.

**Lahfa FB, Azzi R, Mezouar D, Djaziri R.** hypoglycemic effect of Citrullus colocynthis extracts. *Phytothérapie*, **2017**, 15 (2): 50-56.

**Lenzen.** The mechanisms of alloxan- and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia*, **2008**, 51(2):216-26.

**Laouar A, Klibet F, Bourogaa E, Benamara A, Boumendjel A, Chefrou A, Mahfoud M.** Potential antioxidant properties and hepatoprotective effects of *Juniperus phoenicea* berries against CCl<sub>4</sub> induced hepatic damage in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, **2017**, 10(3): 263–269.

**Lazili A, BELDI M, GHOURI L, NOURINE H.** Étude ethnobotanique et inventaire des plantes médicinales dans la région de Bougous. *Bulletin de la Société Royale. Des Sciences de Liège*, **2019**, 88:22-43.

**Lehmann, H.** Le médicament à base de plantes en Europe. Statut, enregistrement, contrôles. Mémoire de doctorat, sciences Pharmaceutiques : Université de Strasbourg. Strasbourg, **2013**:49.

**Labbé MJ.** Les plantes médicinales et l'herboristerie : à la croisée de savoirs ancestraux et d'enjeux d'avenir, *information*, **2018**,727-732.

## « M »

**Macheix JJ.** Les composés phénoliques des végétaux : quelles perspectives à la fin du XX<sup>ème</sup> siècle, *Acta bot. Gallica*, **1996**, 143 (6), 473-479.

**Marreiro DN, Cruz KJC.** Zinc and oxidative Stress: Current Mechanisms. *Antioxidants* **2017**, 6(2): 1-24.

**Meddour R, Mellal H, Meddour-Sahar O, derridj A.** La flore médicinale et ses usages en Kabylie (wilaya de Tizi Ouzou) : quelques résultats d'une étude ethnobotanique. *Rev. Régions Arides*, numéro spécial, **2010**:181-201.

**Migdal C, Serres M.** Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Méd Scien*, **2011**, 27 : 405-12.

**Minh Vu, Nguyen C, Bernard L, Marie-Hélène P, Francis R, Sylvie B, Athan B.** Une nouvelle famille d'iso enzymes. *Med Sci*, **2015**, 31 : 43–52.

**Moatti R, Fauron R, Donnadiou y.** La phytothérapie, thérapeutique différente Edition de Librairie Maloine, Paris, 1983, 978-2-224-00870-3:245.

**Mokkadem A.** Cause dégradations des plantes médicinales aromatique d'Algérie. Revue vie et Nature, **1999**, 7:24, 26.

**Mahmood N.** A review of  $\alpha$ -amylase inhibitors on weight loss and glycemic control in pathological state such as obesity and diabetes. Comparative Clinical Pathology, **2016**, 25:1253–1264.

**Muhammad A, Tariq K, Kaneez F, Qurat ul Ain A, Muhammad O, Ali Talha K, Ikram U, Abida R, Zabta Khan S, Muhammad I.** Selected hepatoprotective herbal medicines: evidence from ethnomedicinal applications, animal models, and possible mechanism of actions. Phytotherapie research, 2018, 32(2): 199-215.

**Mosbah A, Zettal H, Khither H, Mosbah C, Chaouche K, Benboubetra, N.** Therapeutic Effect of Nigella sativa on alcohol-induced liver disease in rats. European Journal of Medicinal Plants, **2017**, 20(1):1-7.

**Marc F, Davin A, Deglene-Benbrahim L, Ferrand C, Baccaunaud M, Fritsch P.** Méthodes d'évaluation du potentiel antioxydant dans les aliments. Medecine/Sciences, **2004**, 20: 458-63.

**Mehenni C, Atmani-Kilani D, Dumarçay S, Perrin D, Gérardin P, Atmani D.** Hepatoprotective and antidiabetic effects of Pistacia lentiscus leaf and fruit extracts. Journal of Food and Drug Analysis, **2016**, 24(3): 653-669.

**Medjahed Z, Atmani-kilani D, Fauconnier m L, Richard G, Atmani D.** Hepatoprotective and antidiabetic activities of Fraxinus angustifolia Vahl extracts in animal models: characterization by high performance liquid chromatography analysis .Turk J Med Sci, **2016** ,46: 910-920.

**Mehenni C, Atmani-Kilani D, Dumarçay S, Perrin D, Gérardin P, Atmani D** .Hepatoprotective and antidiabetic effects of Pistacia lentiscus leaf and fruit extracts. Journal of Food and Drug Analysis, **2016**, 24, (3):653-669.

**Mtafes A.** Pratique traditionnelle d'utilisation des plantes médicinales dans la population de la péninsule de l'Edough (nord-est algérien). Ethno-pharmacologia, **2018**; 59:65-70.

## « N »

**Nimse SB, Pal D.** Free radicals, natural antioxidants, and their reaction mechanisms. *RSC Adv*, **2015**, 5: 27986-28006.

## « O »

**Ondrej Z, Skalickova S, Gumulec J, Masarik M, Adam V, Hubalek J.** Redox status expressed as GSH:GSSG ratio as a marker for oxidative stress in paediatric tumour patients. *Oncology Letters*, **2012**,4(6): 1247-1253.

**OMS.** Stratégie de l'OMS pour la médecine traditionnelle pour 2014- 2023, Hong Kong, **2013**, 75.

## « P »

**Panche AB, Diwan AD, Chandra SR.** Flavonoids: an overview. *J Nutr Sci*, **2016**, 5: 1-47.

**Pietta PG.** Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod*, **2000**, 63:1035–1042.

**Perron N R, Brumaghim LJ,** A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochem Biophys*, **2009**, 53:75–100.

**Phaniendra A, Jestadi DB, Periyasamy L.** Free Radicals: Properties, Sources, Targets, and their implication in various diseases. *Indian J Clin Biochem*, **2015**, 30(1): 11–26.

**Pincemail J C, Heusele F, Bonté R, Limet OJ,** Defraigne stress oxydant, antioxydants nutritionnels et vieillissement. *Act. Méd. Int*, **2001**, 4:158-165.

**Poetsch AR.** The genomics of oxidative DNA damage, repair, and resulting mutagenesis. *Computational and structural. Biotech J*. **2020**, 18: 207-219.

## « R »

**Reiter EJ , DX Tan, S Rosales-Corral, A Galano , X J Zhou, B Xu .** Mitochondria: central organelles for melatonin's antioxidant and anti-aging actions. *Molecules*, **2018**, 23(2), 509.

**Ratnam, DV, D.D.Ankola, V.Bhardwaj, D.K.Sahana, M.N.V. RaviKumar.** Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *J Control Release*, **2006**, 113(3): 189-207.

**Ribeiro AP, Fernandes C, Melo KV, Ferreira SS.** Iron. Copper and manganese complexes with in vitro superoxide dismutase and/or catalase activities that keep *Saccharomyces cerevisiae* cells alive under severe oxidative stress. *Free Rad Biol Med*. **2015**, 80: 67-76.

**Rebbas K, Bounar R, Gharzouli R.** Plantes d'intérêt médicinale et écologique dans la région d'Ouanougha (M'sila, Algérie). *Phytothérapie*, **2012**, 10,131–142.

**Romuald Champy R, Mitrovic D, Collin P, Lomri A.** Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases. *Revue du Rhumatisme*, **2007**, 74(7):636-643

**Rintala J, Jaatinen P, Parkkila S, Sarviharju M, Kiianmaa K, Hervonen A, Onni N,** Evidence of acetaldehyde protein adduct formation in rat brain after lifelong consumption of ethanol. *Alcohol and alcoholism*, **2020**, 35(5): 458–463.

**Rabelo AC, Pádua Lúcio K, MoraisAraújo M, AlvarengaCarneiro AC, Milenade É, Castro Ribeiro, Melo Silva B, CaldeiraCosta D.** *Baccharis trimera* protects against ethanol induced hepatotoxicity in vitro and in vivo. *Journal of Ethnopharmacology*, **2018**, 215: 1-13.

**Radenković M, Stojanović M, Prostran M.** Experimental diabetes induced by alloxan and streptozotocin the current state of the art. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*, **2016**, 78:13-31.

**Rezzoug M, Bakchiche B, Gherib A.** Chemical composition and bioactivity of essential oils and ethanolic extracts of *Ocimum basilicum* L. and *Thymus algeriensis* Boiss. And Reut from the Algerian Saharan Atlas. *BMC Complement Altern Med*, **2019**,19, 146 -151

**Radjah A.** Valorisation et identification phytochimique des principes actifs de quelques plantes médicinales de la région de Biskra. Université Mohamed Kheider - Biskra, **2020** :177p.

**Ramdane A, Sobti N, Hrizat H, Hadji M M.** Effet protecteur de Myrtus nivellei contre le stress oxydatif chez les rattes rendus diabétiques à l'alloxane. phétothérapie, **2020**, 4: 129-130.

« S »

**Sahnoun Z, Jammoussi K, Zeghal KM.** Radicaux libres et anti-oxydants: physiologie, pathologie humaine et aspects thérapeutiques (Ire partie: Notions fondamentales sur les radicaux libres et méthodes d'exploration). Thérapie, **1997**, 52:251-70

**Sachse A, Wolf G.** Angiotensin II-Induced Reactive Oxygen Species and the Kidney. JASN, **2017**, 18 (9):2439-2446.

**Singh A, Kukreti R, Saso L, Kukreti S.** Oxidative Stress: A Key Modulator in Neurodegenerative.Diseases,Molecules, **2019**,24(8).1583.:1-20.

**Sáez G.T., Están-Capell N.** Antioxidant enzymes. In: Schwab M. (Eds) Encyclopedia of Cancer. Springer, Berlin, Heidelberg. **2017**, [https://doi.org/10.1007/978-3-66246875-3\\_7210](https://doi.org/10.1007/978-3-66246875-3_7210).

**Saidi Merzouk A, Loukidi B, Bettioui R, Merzouk H.** Effects of vitamin c and e against oxidative stress: is antioxidant supplementation efficient?", Current Nutraceuticals ,**2020**,1: 34-39.

**Spahr L, Burckhardt B, Hadengue A.** La maladie alcoolique du foie. Rev Med Suisse, **2000**, 4: 7-19.

**Szkudelski T.** The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. Physiol Res, **2001**, 50(6):537-46.

**Servili M, Sordini B, Esposto S.** Biological Activities of phenolic compounds of extra virgin olive oil. Antioxidants, 2013, 3(1):1-23.

## « T »

**Tijjani H, Zangoma M H, Mohammed Z S, Obidola S, Egbuna M, Abdulai S I.** Polyphenols: classifications, biosynthesis and bioactivities. In: Egbuna c, Dable Tupas g. (Eds) functional foods and nutraceuticals. Springer Cham, **2020**, 978-3-030-423193: 389-414.

**Tsao R.** Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*, **2010**, 2(12): 1231– 1246.

**Tavassolifar MJ, Vodjgani M, Salehi Z, Izad M.** The Influence of Reactive Oxygen Species in the Immune System and Pathogenesis of Multiple Sclerosis. *Autoimmune Diseases*, **2020**, 2020. 5793817:1-14.

**Tan, K.H., Meyer, D.J., Coles, B., Ketterer, B.**Thymine hydroperoxide, a substrate for rat Se-dependent glutathione peroxidase and glutathione transferase isoenzymes. *FEBS Lett*, **1986**, 207:231-233.

**Traber MG, Stevens JF.** Vitamins C and E: Beneficial effects from a mechanistic perspective. *Free Radic Biol Med*, **2011**, 51(5): 1000–1013.

**Tae BJ, Doyoung K, Seung WS, Sou HK, Yun-Hee L, Min-Soo S, Kil S K, YoungSuk J.** Weaning Mice and adult mice exhibit differential carbon tetrachloride-induced acuteHepatotoxicity.*Antioxidants*, **2020**, 9(3), 201.

**Tremblay PY.** Mécanismes d’action et de toxicité de l’acétaminophène. *Le Bulletin d’information toxicologique*, **2019**, 27(1):2-5.

**Tahira Y, Rashid Khan M, Sajid M.** Protective effects of Fraxinus xanthoxyloides (Wall.) leaves against CCl4 induced hepatic toxicity in rat. *BMC Compl Alter Med*, **2016**, 16:407:113.

**Tigrine C, Bulzomi P, Leone S, Bouriche, Kameli AK , Marino M.** Cleome arabica leaf extract has anticancer properties in human cancer cells. *Journal Pharmaceutical Biology*, **2014**, 51:1508-1514.

**Terkmane S, Gali L, Bourrebaba L, Shoji K, Legembre P, Konstantia G, Ioanna C, Bedjou F.** Chemical composition, antioxidant, and anticancer effect of Ruta

chalepensis's extracts against human leukemic cells. *Phytothérapie*, 2018, 16:S225–S236.

## « V »

**Veeresham C.** Natural products derived from plants as a source of drugs. *J Adv Pharm Technol Res*, 2012, 3(4):200-211.

**Vamecq J, L. Vallée, L. Storme, P. Gelé, R. Bordet.** Les acteurs immédiats du stress oxydatifKey players in oxidative stress. Key players in oxidative stress.la lettre de Pharmacologie, 2004, 18: 16-23.

**Vieire R, Souto S B, Sanchez-lopez E, Machado L A, Severino P, Jose S, Sntini A, Silva A M.** Sugar-lowering drugs for type 2 diabetes mellitus and metabolic syndrome strategies for in vivo administration: part-2. *Journal of Clinical Medicine*, 2019, 4:221-231.

## « W »

**Williamson, G.** The role of polyphenols in modern nutrition. *Nutr Bull*, 2017, 42(3): 226–235.

**Wichtl M, Anton R.** Plantes thérapeutiques-tradition, pratique officinale, science et thérapeutique, 2ème édition, Ed. TEC & DOC, 2003: 54-59.

**Williamson G.** The role of polyphenols in modern nutrition. *Nutrition Bulletin*, 2017, 42(3):226–235.

**Wang TY, LiKai-shun Q.** Bioactive flavonoids in medicinal plants: structure, activity and biological fate Asian. *Journal of Pharmaceutical Sciences*. 2018, 13(1): 12-23.

**Wang J, Jianping X, Xue G, Min Y.** Biosynthesis, chemistry, and pharmacology of polyphenols from chinese Salvia Species. A Review. *Molecules*, 2019, 24(1): 155.

**Williamson G.** The role of polyphenols in modern nutrition. *Nutrition Bulletin*, 2017, 42(3), 226–235.

**Wang HR, Sui HC, Zhu TB.** Ellagic acid a plant phenolic compound activates cyclooxygenase-mediated prostaglandin production. *Experimental and Therapeutic Medicine*, **2019**: 987-996.

**Wang W, Wang C, Xu H, GAO Y.** Aldehyde Dehydrogenase Liver Disease and Cancer. *Int J Biol Sci*, **2020**, 16(6):921-934. doi:10.7150/ijbs.42300.

**Woolbright BL, Jaeschke H.** Role of the inflammasome in acetaminophen-induced liver injury and acute liver failure. *Journal of Hepatology*, **2017**, 66: 836–848.

## « Y »

**Yamada N, Komada T, Ohno N.** Acetaminophen-induced hepatotoxicity: different mechanisms of acetaminophen-induced ferroptosis and mitochondrial damage. *Arch Toxicol*, **2020**, 94, 2255–2257.

**Yoon E, Babar A, Choudhar M, Kutner M, Pirsopoulos N.** Acetaminophen induced hepatotoxicity. *Journal of Clinical and Translational Hepatology*, **2016**, 4(2):131-142.

## « Z »

**Zekraoui F.** Contribution à une étude ethnobotanique des plantes médicinales de la région de Sebdou (Tlemcen –Algérie). Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de master. Université Abou Bakr Belkaïd-Tlemcen, **2016**: 73p.

**Zeghal K.M., Sahnoun Z.** La réaction inflammatoire et le stress oxydant. In: *Abrégé de physiologie à l'usage des acupuncteurs et des réflexothérapeutes. Médecines D'Asie-Savoirs & Pratiques*. **2013**, 2:47-53.

**Zhou SS, Li D, Chen NN, Zhou Y.** Vitamin paradox in obesity: Deficiency or excess? *World J Diabetes*, **2015**, 6(10): 1158-1167.

**Zoidis E, Seremelis I, Kontopoulos N, Danezis GP.** Selenium-dependent antioxidant Enzymes: actions and properties of selenoproteins. *Antioxidants*, **2018**, 7(5):1-66.



# *Annexes*



*Photos des Plantes médicinales cités en chapitre III*

Nom de l'espèce	Figures	Références
<i>Curcuma longa</i>		Site 01
<i>Nigella sativa</i>		Site 02
<i>Lottus corniculatus</i>		Site 03

<p><i>Capparis spinosa</i></p>		<p>Site 04</p>
<p><i>Juniperus phoenicea</i></p>		<p>Site 05</p>
<p><i>Fraxinus xanthoxyloides</i></p>		<p>Site 06</p>

<p><i>Genista quadriflora</i></p>		<p>Site 07</p>
<p><i>Teucrium polium</i></p>		<p>Site 08</p>
<p><i>Pistacia lentiscus</i></p>		<p>Site 09</p>

<p><i>Solidago virgaurea</i></p>		<p>Site 10</p>
<p><i>Zygophyllum cornutum</i> Coss</p>		<p>Site 11</p>
<p><i>Peganum harmala</i> L</p>		<p>Site 12</p>

<p><i>Limoniastrum guyonianum</i> Boiss</p>		<p>Site 13</p>
<p><i>Myrtus nivellei</i></p>		<p>Site 14</p>
<p><i>Trigonella foenum graecum</i></p>		<p>Site 15</p>

<p><i>Terebinthus atlanticus</i></p>		<p>Site 16</p>
<p><i>grignons d'olive</i></p>		<p>Site 17</p>
<p><i>Citrullus colocynthis</i></p>		<p>Site 18</p>

<p><i>Fraxinus angustifolia</i></p>	 A photograph showing a dense cluster of bright green, serrated leaves of Fraxinus angustifolia, likely in a field or garden setting.	<p>Site 19</p>
<p><i>Bryonia dioica jacq</i></p>	 A photograph of a Bryonia dioica plant. It features a green stem with several coiled tendrils, a single white flower with a yellow center, and several green buds. The leaves are large and green.	<p>Site 20</p>
<p><i>Ruta chalepensis</i></p>	 A photograph of a Ruta chalepensis plant. It shows a green stem with several small, bright yellow flowers clustered at the top. The leaves are small and green.	<p>Site 21</p>

<p><i>Malva sylvestris</i></p>	 A close-up photograph of a purple Malva sylvestris flower with five petals, surrounded by green, serrated leaves.	<p>Site 22</p>
<p><i>Ocimum basilicum L</i></p>	 A photograph of a healthy Ocimum basilicum plant with vibrant green, rounded leaves growing in a garden bed.	<p>Site 23</p>
<p><i>Thymus algeriensis</i></p>	 A photograph of a Thymus algeriensis plant showing a dense cluster of small, light-colored flowers on a woody stem against a blurred background.	<p>Site 24</p>

*Cléome arabica L*



Site 25

Site 1 : <https://images.app.goo.gl/NRQtzKQ7E6NjWiAD7>  
Site 2 : <https://images.app.goo.gl/9jNft2TZ6JEbKiPw9>  
Site 3 : <https://images.app.goo.gl/orZwxkkxLHXtvhNS9>  
Site 4 : <https://images.app.goo.gl/yqxChpzrRPWZhDVN8> Site  
5 : <https://images.app.goo.gl/yWA9Tr5awaxmEMJ66>  
Site 6 : <https://images.app.goo.gl/6CgqAKJwJxHsUbln6>  
Site 7 : <https://images.app.goo.gl/rAvJ6mjtKNEmGDBu7>  
Site 8 : <https://images.app.goo.gl/MQFqaNf4MNbcfDLa6>  
Site 9 : <https://images.app.goo.gl/bn1exMT5SL7vcwxK7>  
Site 10 : <https://images.app.goo.gl/rTDnqyQWWkwTseVQ6>  
Site 11 : <https://support.google.com/legal/answer/3463239?hl=fr>  
Site 12 : <https://images.app.goo.gl/1wzng1iCSU3CFQE28>  
Site 13 : <https://images.app.goo.gl/FX4Luh3EQzaAH3tM9>  
Site 14 : <https://images.app.goo.gl/1MaovG1HftYMH8ur8>  
Site 15 : <https://images.app.goo.gl/62xQ6ZocyuWYDB7i6>  
Site 16 : <https://images.app.goo.gl/U814UwTf8cqhKCLb7>  
Site 17 : <https://images.app.goo.gl/3CxGhnHy5WGVm8xb9>  
Site 18 : <https://images.app.goo.gl/txCPSHWBNpz9xD1x9>  
Site 19 : <https://images.app.goo.gl/dezJ2paJxzTHj6NXA>  
Site 20 : <https://images.app.goo.gl/VMFWJ1XGD7TmyALCA>  
Site 21 : <https://images.app.goo.gl/7RSeforkTi78BAt59>  
Site 22 : <https://images.app.goo.gl/tSq8FKoBuSdGx65CA>  
Site 23 : <https://images.app.goo.gl/MJNv9bheo3eVYy7r9>  
Site 24 : <https://images.app.goo.gl/LbgtAP3yvQh3BHxa9>  
Site 25 : <https://images.app.goo.gl/sDrbdHiye2Skz62r8>

**Département :** *Biochimie et Biologie Cellulaire et  
Moléculaire*

**Filière :** *Sciences Alimentaires*

**Spécialité :** *Biochimie de la nutrition*

**Mémoire de Master  
Promotion 2019-2020**

Etudiantes :

M'CILI MARWA

MELGHID IMENE

***Titre : Le rôle de plantes médicinales dans la prévention  
contre les dommages Oxydatifs***

***Résumé***

Le stress oxydant est lié à de nombreuses pathologies, par exemple l'athérosclérose, les cancers, le diabète de type 2, les maladies neurodégénératives et rhumatismales. C'est pour cela que la recherche sur les antioxydants dans les plantes s'est beaucoup développée ces dernières années, afin de permettre de trouver les meilleurs antioxydants possibles dans l'espoir de protéger notre santé et même guérir ces différentes maladies. D'autre part, l'alimentation joue un rôle très important dans l'apport en antioxydants exogènes qui vont venir soutenir l'effet des antioxydants endogènes. En effet, les antioxydants sont principalement apportés par les végétaux, on y retrouve notamment les polyphénols, les vitamines ainsi que les oligoéléments.

C'est en ce sens que l'étude de l'activité antioxydante des plantes est aujourd'hui devenue importante, car on peut retrouver dans les végétaux de puissants antioxydants. L'Algérie, par la richesse et la diversité de sa flore, constitue un véritable réservoir phylogénétique, avec environ 4000 espèces et sous-espèces de plantes vasculaires. Dans cette analyse bibliographique, nous avons présenté l'activité antioxydante, hépatoprotectrice et antidiabétique de quelques plantes médicinales, largement utilisées par la population pour se soigner. La diversité des connaissances sur les plantes Algériennes ouvre de nouvelles perspectives de recherche et peut avoir des impacts positifs dans la prévention des diverses pathologies humaines.

**Mots clés :**

Plantes médicinales, polyphénols, protection hépatique, anti-diabète, antioxydant, stress oxydatif

**Jury d'évaluation :**

**Président du jury :** **Mme Leila BENNAMOUN** (MCB- UFM Constantine).

**Rapporteur :** **Mme Nacera BAALI** (MCB- UFM Constantine).

**Examinatrice :** **Mme Salha BOUZID** (MCB- UFM Constantine).

**Lieu d'encadrement :**

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie Université Frères Mentouri (Constantine 1), Algérie