

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



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

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire قسم الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزيئية

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Biochimie Appliquée*

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Métabolites secondaires du genre *Centaurea*

Présenté par : DABOUZ Chahrazed

Le 27/06/2022

MIZIANI Djihad

Jury d'évaluation :

Encadreur : Mme. BELBACHE H. (M.C.B – Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 1 : Mr. KITOUNI R. (M.C.B - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur 2 : Mme. AKLIL B. (M.C.B - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire
2021 - 2022



REMERCIEMENTS

Tout d'abord, nous remercions Dieu de nous avoir donné la santé, la patience, la force et le courage afin de pouvoir accomplir ce modeste travail.

*Il nous est agréable d'exprimer notre plus profonde gratitude et remerciement le plus sincère à notre encadreur **Dr.***

***BELBACHE Hanene** pour son aide, ses précieux conseils et ses orientations judicieuses, patience et sur tout sa confiance.*

Chaleureux remerciement.

*C'est avec un grand plaisir que nous remercions **Dr. KITO'UNI***

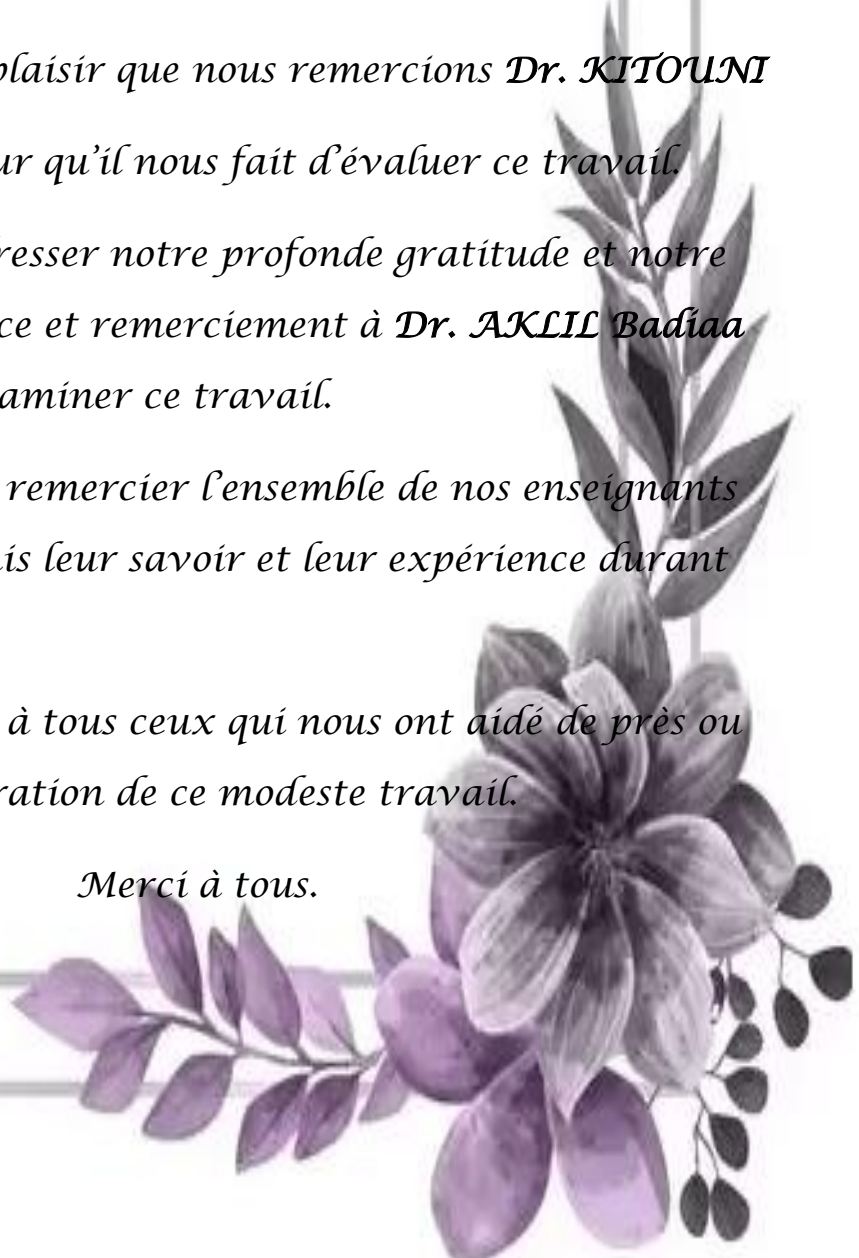
***Rachid** Pour l'honneur qu'il nous fait d'évaluer ce travail.*

*Et nous tenons à adresser notre profonde gratitude et notre grand reconnaissance et remerciement à **Dr. AKLIL Badiaa** d'avoir accepté d'examiner ce travail.*

Nous tenons aussi à remercier l'ensemble de nos enseignants qui nous ont transmis leur savoir et leur expérience durant tout notre cursus

Enfin, Merci encore à tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin, dans l'élaboration de ce modeste travail.

Merci à tous.





Dédicaces

*Cet humble travail est dédié avec un grand amour,
sincérité et de fierté.*

*À ma chère mère **AICHA***

*Aucune dédicace ne serait exprimée mon respect, mon amour éternel
et ma considération pour les sacrifices que
tu es consenti pour mon instruction et mon bien être. Je te remercie
pour tout le soutien et l'amour que tu me rapportes depuis
mon enfance. Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices
que tu as déployés pour mon éducation et ma formation.*

*Puisse Dieu, tout puissant vous combler de santé, de bonheur et vous
procurer une longue vie.*

*À l'ame de mon père **AISSA** qui m'a toujours poussé
et motivé dans mes études.*

*À mes très chères frères **MUSTAPHA, OMAR, KACEM.***

*Merci de m'aider, de m'encourager
et de me pousser vers le bonheur que j'ai atteint.*

*À mes très chères sœurs **AMINA, SAFIA, SOUAD**, et mes très
chères belles-sœurs, pour l'encouragement permanent
et leur soutien morale.*

*À tous ceux qui m'ont soutenu pendant toute la période de
recherche.*

*À ma binôme **Djihad**, pour tous les bons moments qu'on a passé
ensemble, pour les efforts qui nous ont permis de réaliser
ce travail.*

À tous mes amies.

CHAHRAZED



Dédicaces

Je dédie ce travail

*Aux personnes les plus chères au monde mes chers
parents, source d'amour, de patience et de sacrifice.*

A ma famille

A mon binôme

*À tous mes amis et collègues. Pour leur présence
permanente, pour le soutien qu'ils m'ont apporté, avec
toute mon affection et ma reconnaissance.*

DJIHAD



Table des matières

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction générale.....	1

CHAPITRE I : La famille Asteraceae et le genre *centaurea*

I.1. Introduction.....	3
I.2. La famille des Astéracées.....	3
I.2.1. Généralités.....	3
I.2.2. Classification.....	4
I.2.3. Distribution géographique.....	4
I.2.4. Description botanique.....	5
I.2.4.1. Appareil végétatif.....	5
I.2.4.2. Appareil sécréteur.....	7
I.2.4.3. Appareil reproducteur.....	7
I.2.4.3.1. L'inflorescence en capitule.....	8
I.2.4.3.2. La fleur.....	8
I.2.4.3.3.Fruit.....	10
I.2.5. Utilisation et intérêt des Astéracée.....	10
I.3. Le genre <i>Centaurea</i>	12
I.3.1. Historique de genre <i>Centaurea</i>	12
I.3.2. Généralités	12
I.3.3. Distribution géographique	13
I.3.4. Description botanique du genre <i>Centaurea</i>	13
I.3.5. Utilisation en médecine traditionnelle	14
I.3.6. Activités biologiques.....	15
I.4. Conclusion	16

CHAPITRE II : Métabolites secondaires

II.1. Introduction	17
II.2. Définition	17
II.3. Intérêt des métabolites secondaires	18
II.4. Classification	19
II.4.1. Les composés phénoliques	19
II.4.1.1. Biosynthèse des composés phénoliques	20
II.4.1.2. Classification des composés phénoliques	20

II.4.1.2.1. Phénols simples	21
II.4.1.2.2. Polyphénols	23
II.4.2. Les terpènes	27
II.4.2.1. Biosynthèse des terpènes	27
II.4.2.2. Classification des terpènes	28
II.4.3. Les alcaloïdes.....	33
II.4.3.1. Biosynthèse des alcaloïdes	33
II.4.3.2. Classification des alcaloïdes	33
II.5. Méthodes d'extraction	35
II.5.1. Extraction (solide –liquide)	35
II.5.1.1. Macération	36
II.5.1.2. Extraction par Soxhlet	37
II.5.2. L'extraction liquide-liquide (LLE)	38
II.6. Méthodes de séparation	39
II.6.1. Chromatographie sur papier	39
II.6.2. Chromatographie sur couche mince	40
II.6.3. Chromatographie d'adsorption sur colonne	41
II.6.4. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)	41
II.7. Conclusion	42

CHAPITRE III : Les Métabolites du genre *Centaurea*

III.1. Introduction	43
III.2. Métabolites secondaires les plus prédominantes du genre <i>Centaurea</i>	43
III.3. Lactones sesquiterpéniques du genre <i>Centaurea</i>	43
III.4. Lactones sesquiterpéniques isolées de quelques espèces des <i>centaurées</i>	45
III.5. Les flavonoïdes du genre <i>Centaurea</i>	50
III.6. Les flavonoïdes isolés de quelques espèces de <i>Centaurea</i>	50
III.7. Activités biologiques des lactones sesquiterpéniques et flavonoïdes	56
III.8. Conclusion	58

Conclusion générale

Références bibliographiques

Résumé

Liste des abréviations

C : Centaurea

CCM : Chromatographie sur Couche Mince

CC : Chromatographie sur Colonne ouverte

OH : hydroxyle

OMe : méthoxyle

5S : cinq sépales

5P : cinq pétales

5E : cinq étamines

2C : deux carpelles

CO₂ : dioxyde de carbone

UV : Ultra-Violet

HPLC : Chromatographie Liquide à Haute Performance /pression

CP : Chromatographie sur papier

LLE : L'extraction liquide- liquide

Liste des figures

TITRE	PAGE
Figure 1. Répartition de la famille des Astéracées dans le monde	4
Figure 2. Une espèce de la famille astéracée <i>Chamaemelum nobile</i> (la camomille romaine)	5
Figure 3. Quelques exemples des feuilles de la famille Astéracée	6
Figure 4. Les racines tubérisées (<i>Dahlia.sp</i>)	6
Figure 5. Les parties caractéristiques de l'appareil reproducteur de la famille des Astéracées	7
Figure 6. La composition de la fleur	8
Figure 7. Le développement du calice après la fécondation	9
Figure 8. Quelques espèces ornementales de la famille Astéracée	12
Figure 9. Quelques espèces du genre <i>Centaurea</i>	14
Figure 10. Voies de la biosynthèse des métabolites secondaires	18
Figure 11. La structure de phénol	20
Figure 12. Schéma représente les différents groupes des phénols	21
Figure 13. La structure de coumarine	23
Figure 14. La structure des tanins hydrolysables	24
Figure 15. La structure du tanin condensé	24
Figure 16. la structure de base de flavonoïde	25
Figure 17. La structure de base des terpènes (isoprène)	27
Figure 18. La voie de biosynthèse des terpènes	28
Figure 19. Classification des terpènes	28
Figure 20. Quelques exemples des monoterpènes	29
Figure 21. Structure de quelques lactones sesquiterpènes	30
Figure 22. Structure de quelques exemples diterpènes	31
Figure 23. La structure de squalène	31
Figure 24. La structure de bêta-carotène	32
Figure 25. La structure de caoutchouc	32
Figure 26. Exmples alcaloïdes vrais	34
Figure 27. Quelques exemples des pseudo- alcaloïdes	34
Figure 28. Quelques exemples des proto- alcaloïdes	34

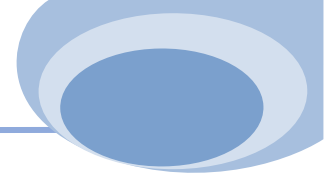
Figure 29. Les étapes d'une extraction par macération	37
Figure 30. Le montage d'extraction par Soxhlet	38
Figure 31. Montage de l'extraction liquide-liquide	38
Figure 32. Chromatographie sur papier	39
Figure 33. Chromatographie sur couche mince	40
Figure 34. Chromatographie sur colonne	41
Figure 35. Le montage de l'HPLC	42

Liste des tableaux

TITRE	PAGE
Tableau 1. La taxonomie de la famille Asteraceae	04
Tableau 2. Localisation de quelques espèces de Centaurée	13
Tableau 3. Activités biologiques de certaines espèces du genre <i>centaurea</i>	16
Tableau 4. Quelques structures des acides phénoliques	22
Tableau 5. Les différentes classes des flavonoïdes	26
Tableau 6. Les structures des lactones sesquiterpéniques les plus prédominantes dans le genre <i>Centaurea</i>	44
Tableau 7. Quelques lactones sesquiterpéniques isolés des centaurées	45
Tableau 8. Les structures de quelques flavonoïdes les plus prédominantes dans le genre <i>Centaurea</i> .	50
Tableau 9. Quelques composés isolés de <i>Centaurea incana</i>	51
Tableau 10. Quelques composés isolés de <i>Centaurea</i>	51
Tableau 11. Quelques composés isolés de <i>Centaurea parviflora</i>	52
Tableau 12. Quelques composés isolés de <i>Centaurea lippii</i>	52
Tableau 13. Quelques composés isolés de <i>Centaurea acaulis</i> L.	53
Tableau 14. Quelques composés isolés de <i>Centaurea africana</i>	53
Tableau 15. Quelques composés isolés de <i>Centaurea aspera</i>	54
Tableau 16. Quelques composés isolés de <i>Centaurea cyanus</i>	55
Tableau 17. Quelques composés isolés de <i>Centaurea montana</i>	55
Tableau 18. Quelques composés isolés de <i>Centaurea furfuracea</i>	56
Tableau 19. Activités biologiques de quelques lactones sesquiterpénique	57
Tableau 20. Activités biologiques de quelques flavonoïdes	58



Introduction générale



Introduction générale

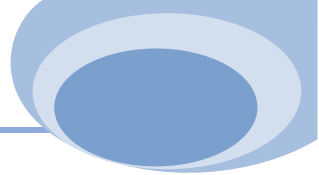
Les plantes sont depuis toujours une source essentielle de médicaments. Aujourd'hui encore, une majorité de la population mondiale, plus particulièrement dans les pays en voie de développement, se soigne uniquement avec des remèdes traditionnels à base de plantes. L'industrie pharmaceutique moderne elle-même utilise encore une forte proportion de médicaments d'origine végétale, et la recherche dans ce domaine a trouvé dans les plantes des molécules actives nouvelles ou des matières premières pour la hémisynthèse de composés actifs. Le règne végétal constitue donc, une source inépuisable de nouvelles molécules utilisables directement comme principes actifs ou pouvant servir comme molécules guides pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques (**Hostettmann et al., 1998**).

Ces dernières années, quelques plantes aromatiques ont suscité beaucoup d'intérêt dans le domaine thérapeutique. En effet, les substances naturelles extraites de ces plantes ont permis de grandes avancées en raison de leur valeur ajoutée dans la préparation de nombreux produits (**Herzi, 2013**). Parmi les milliers de plantes médicinales recensées à ce jour, ceux de la famille des Astéracées (composées) l'une des plus grandes familles des angiospermes, avec environ 1100 genres et 25000 espèces sont présentes dans pratiquement toutes les régions du globe.

Centaurea est l'un des genres les plus connus de la famille des composées, nombreuses espèces de ce genre ont été utilisées en médecine traditionnelle pour leurs activités antimicrobienne, antivirale, antifongique et antioxydant afin de soigner diverses maladies, telles que : la diarrhée, le diabète, les rhumatismes, le paludisme, l'hypertension.

Le genre *Centaurea* présente une grande diversité structurale dans les principaux composés bioactifs, y compris les triterpènes (**Öksuz et Serin, 1997**), stéroïdes (**Ahmed et al., 1971**), alcaloïdes (**Kurmaz, 1962**), lactones sesquiterpéniques (**Bohlman et al., 1973**; **Chritensen et Lam, 1991**) et en composés phénoliques notamment les flavonoïdes (**Kamanzi et al., 1982**; **Akkal et al., 1997**).

Les actones sesquiterpéniques et les flavonoïdes sont largement présents dans le règne végétal notamment dans le genre *Centaurea*, et représentent une catégorie très importante aux propriétés biologiques multiples. Ces composés sont répartis dans tous les organes des



végétaux supérieurs. Ils ont fait l'objet de nombreuses études pendant ces dernières décennies (Masso *et al.*, 1979) et flavoniques (Kaij-A-Kamb *et al.*, 1992; Medjroubi *et al.*, 2005).

La recherche des principes actifs extraits des plantes est donc d'une importance capitale car elle a permis la mise au point de médicaments essentiels. C'est pour cette raison que nous nous sommes intéressés à l'étude bibliographique bien ficelé sur quelques espèces du genre *Centaurea* qui est caractérisées par leur richesse en métabolites secondaires reconnus par leurs diverses activités biologiques. Ce manuscrit est réparti en trois parties :

- ✓ **Le premier chapitre** est consacré à une recherche bibliographique, comportant une présentation botanique et phytochimique de la famille des Asteracées et du genre *Centaurea*
- ✓ **Le deuxième chapitre** est consacré à une synthèse bibliographique sur les différentes classes de métabolites secondaires les plus connus avec leurs propriétés biologiques
- ✓ **Le troisième chapitre** comprend les métabolites secondaires les plus importants de quelques espèces de genre *Centaurea*

Ce travail a été complété par une conclusion générale.



La famille Asteraceae et
le genre *Centaurea*

I.1. Introduction

Depuis des milliers d'années, l'humanité a utilisé diverses ressources trouvées dans son environnement afin de traiter et soigner toutes sortes de maladies. À l'heure actuelle les substances naturelles dans les plantes sont encore le premier réservoir de nouveaux médicaments (**Fouché *et al.*, 2000**). Les espèces de plantes à fleurs représentent au moins 95% de toutes les plantes vasculaires sur Terre, la famille des Astéracées, comprend 10% de toutes les fleurs des espèces végétales et affiche une incroyable diversité de forme (**Mandel *et al.*, 2019**). C'est également l'une des familles les plus évoluées. Certaines espèces sont largement cultivées sur les terrains pour légumes et aliments. De nombreuses espèces de cette famille sont à l'origine des Médicaments (**Rahman *et al.*, 2008**).

I.2. La famille des Astéracées

I.2.1. Généralités

La famille des Astéracées est aussi appelée « famille de l'Aster » ou « Composées », Le mot « Aster » du grec signifie étoile, en relation avec la forme de la fleur (**Crète, 1965**); son nom scientifique : Asteraceae a été introduit par Martynov en 1820. Le nom Compositae revient à Giseke dès 1792.

Les Asteracées constituent la famille la plus grande des angiospermes et la plus importante en nombre d'espèces. Parmi les plantes vasculaires, il s'agit de la famille la plus diversifiée. (**Funk *et al.*, 2009**). Selon la classification de (**Bremer ,1994**), la famille des Composées comprend 1535 genres et environ 23000 espèces. Selon le royal botanique Garden of *Kew*, elle comprend entre 24000 et 30000 espèces groupées en 1600 à 2000 genres. Pour (**Khatun, 2002**), cette famille comprend 1100 genres et 25000 espèces. (**Naik, 2003**) a estimé le nombre d'espèces à 20000 espèces regroupées en 1000 genres. (**Sharma *et al.*, 2004**) ont trouvé 20 000 espèces réparties en 950 genres. (**Sambamurty, 2005**) parle de 900 genres comprenant 13000 espèces. En Algérie, elle compte environ 109 genres et plus de 408 espèces (**Quezel et Santa, 1963**). Si on considère le nombre total estimé d'espèces végétales dans le monde d'environ 298 000 espèces, la famille des Astéracées regrouperait donc à elle seule entre 8% à 10% des espèces (**Mora *et al.*, 2011**).

I.2.2. Classification

Le tableau 1 indique la taxonomie de la famille Asteraceae selon Cronquist (1988).

Tableau1. La taxonomie de la famille Asteraceae.

Règne	Plantae
Sous-Règne	Tracheobionta
Embranchement	Spermaphytea
Sous-Embranchement	Angiospermea
Classe	Magnoliopsida (Dicotylédonea)
Sous-classe	Asterideae
Ordre	Asterales
Famille	Asteraceae

I.2.3. Distribution géographique

Les Astéracées connaissent une distribution géographique mondiale. Elles poussent dans presque tous les types d'habitats, à l'exception de l'Antarctique (**Funk *et al.*, 2009**). Elles s'acclimatent bien aux régions tropicales et subtropicales semi-arides, à la toundra alpine et arctique et aux régions tempérées. Elles sont en revanche, peu présentes dans la forêt tropicale (**Guignard, 1994**).

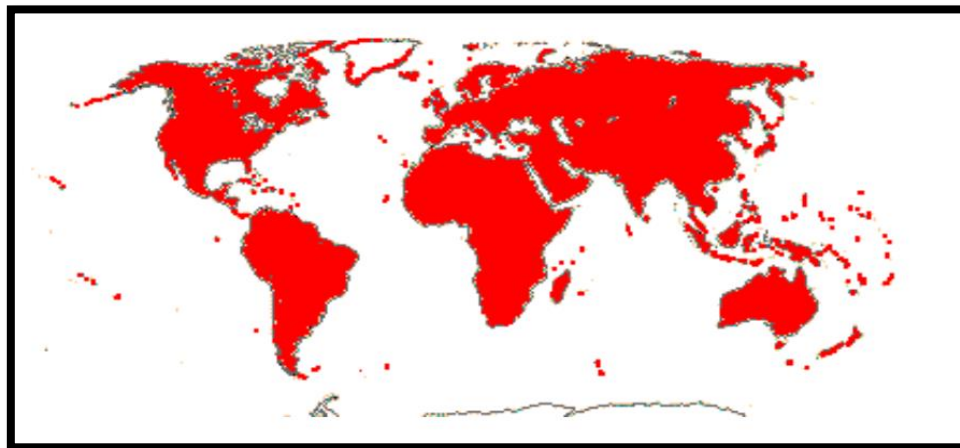


Figure 1. Répartition de la famille des Astéracées dans le monde (**Filleul, 2019**)

I.2.4. Description botanique

C'est la plus large famille des Dicotylédones (Quezel et Santa, 1963). Elles ont la caractéristique commune d'avoir une inflorescence en capitule, c'est-à-dire une multitude de fleurs sans pédoncule regroupées sur un réceptacle et entourées de bractées florales. Cette structure en forme de coupe ou de collerette est appelé un involucre (Barkely *et al.*, 2006). Selon Gaussen, les composées sont réparties en fonction de leurs fleurs en deux types : l'un ayant des fleurs à corolles ligulées et l'autre à corolles tubulées (Figure 2) (Gaussen et Leroy, 1982). Ce sont très majoritairement des plantes herbacées, des arbustes, des arbres ou des lianes (Bruneton, 1999). Ce sont essentiellement des plantes herbacées annuelles, bisannuelles ou vivaces avec cependant quelques espèces arborescentes. À peu près toutes les formes végétales y sont connues (Abbeyes *et al.*, 1963).



Figure 2. Une espèce de la famille Astéraceae *Chamaemelum nobile* (La camomille romaine) (Filleul, 2019)

I.2.4.1. Appareil végétatif

❖ Feuilles

Elles sont le plus souvent alternes, mais aussi opposées ou radiales (Spichiger *et al.*, 2002), parfois en rosettes basales (ou terminales chez les arbustes monocaules), simples, entières

ou découpées, parfois composées et pas de stipules (Dupont et Guignard, 2007) (Figure 3).

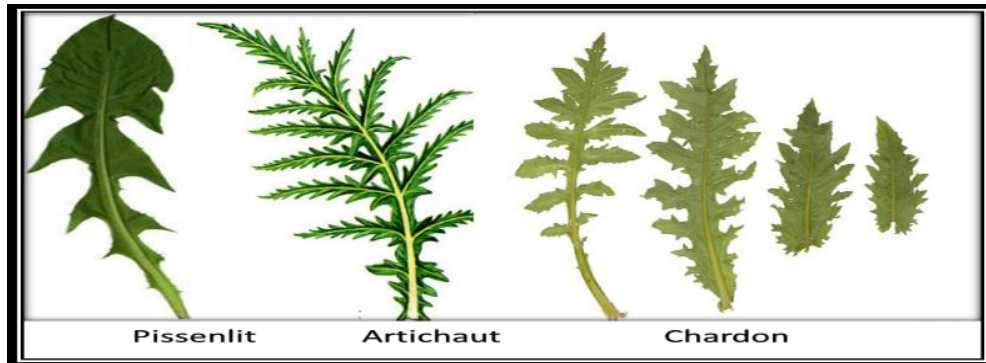


Figure 3. Quelques exemples des feuilles de la famille des Astéracées

❖ Racines

Les racines sont majoritairement sous forme des racines pivotantes, Souvent tubérisée comme les racines de *Dahlia.sp.* (Figure 4)



Figure 4. Les racines tubérisées (*Dahlia.sp*)

❖ Tiges

Les plantes sont principalement à tiges dressées, mais il y a également des plantes à rhizome comme le *Topinambour*, *Helianthus tuberosus* (Filleul, 2019).

I.2.4.2. Appareil sécréteur

Les Astéracées sont pourvues d'un appareil sécréteur ordinairement bien développé :

➤ **Plantes à résine ou à essences :**

Renferment dans leurs tissus des Cellules ou des canaux sécréteurs à essence (**Bruneton, 1999**), ou poils sécréteurs. Certaines espèces sont ainsi très aromatiques et utilisées comme telles (Camomille, Armoise, Estragon...).

➤ **Plantes à latex :**

Laticifères comme chez le groupe des *Chicorées* et plantes affines (Pissenlit, ...).
Lorsqu'on brise la tige de ces plantes, il s'exsude un suc blanchâtre (**Guignard, 2004**).

I.2.4.3. Appareil reproducteur

Les Astéracées sont caractérisées par :

- ✓ L'inflorescence en capitule.
- ✓ Les fleurs, très particulières dont les anthères sont soudées entre elles « synanthérées ».
- ✓ Le fruit, un akène généralement surmonté d'un pappus (**Spichiger et al., 2002**). (Figure 5).

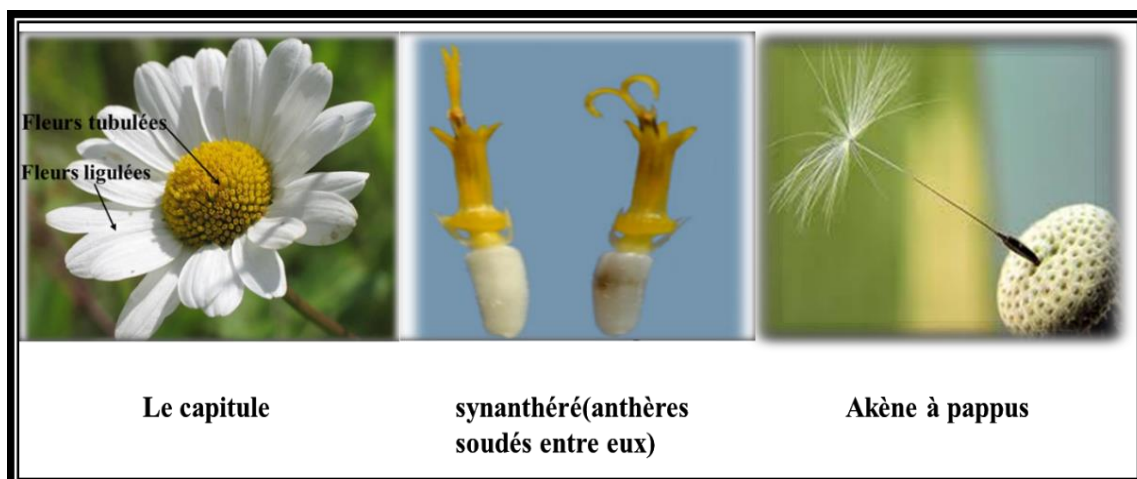


Figure 5. Les parties caractéristiques de l'appareil reproducteur de la famille des Astéracées.

I.2.4.3.1. L'inflorescence en capitule

L'inflorescence élémentaire des Astéracées est le capitule. Un capitule comprend un réceptacle sur lequel sont insérées de la base au sommet, en ordre spiralé: D'abord des bractées stériles (La disposition de ces bractées est fréquemment utilisée dans la diagnose des espèces), vertes parfois écailleuses à crochets ou épineuses formant un involucre, Ensuite des petites bractées fertiles (Le capitule des Astéracées comme celui des Jasionnes, Scabieuses et Knauties) dérive vrai semblablement d'une inflorescence en cyme comme cela est encore visible dans le groupe des Ambrosies (chez lesquels les anthères ne sont également pas soudées). Non vertes ou paillettes, axillant chacune une fleur.

L'ensemble forme une fleur composée, d'où l'ancien nom de la famille. Les capitules élémentaires (parfois isolés : Pâquerette) sont généralement à leur tour diversement groupé en grappe, cyme, ou encore en corymbe (Dupont et Guignard, 2007).

I.2.4.3.2. La fleur

La fleur de type floral 5S (cinq sépales), 5P (cinq pétales), 5E (cinq étamines), 2C (deux carpelles), Cyclique, hétérochlamyde, gamopétales, actinomorphe ou zygomorphe, isotémone, bisexuée ou stérile (Spichiger *et al.*, 2002). Elle a des anthères soudées et un ovaire infère uniloculaire. Elle est petite, comme toutes les fleurs groupées en inflorescence contractée (Figure 6).

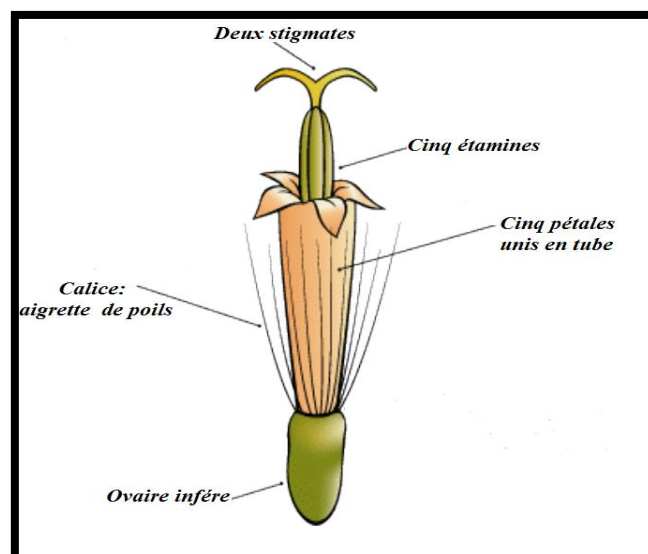


Figure 6. La composition de la fleur

a) Le calice

Le calice est très réduit, représenté par un simple bourrelet annulaire, des écailles ou des soies, mais après la fécondation (Figure 7), les soies s'allongent en forme d'aigrette. Le pappus facilite la dissémination par les animaux ou par le vent (**Dupont et Guignard, 2007**).

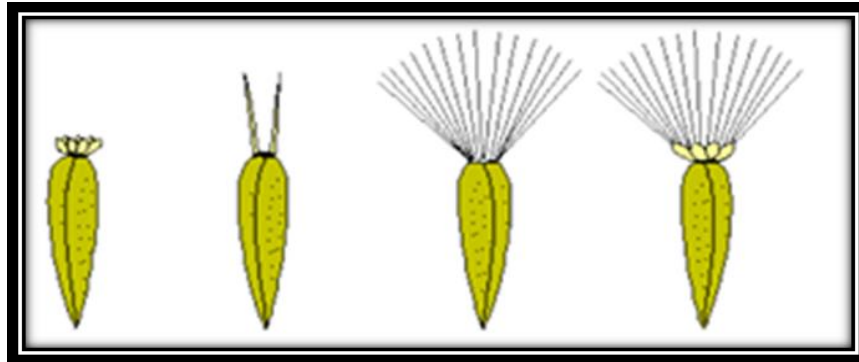


Figure 7. Le développement du calice après la fécondation

b) La corolle

La corolle peut être régulière en tube ou irrégulière, soit bilabée (comme chez les Lamiacées dans un groupe important surtout sud-américain), soit à une seule lèvre. Elles sont alors dites ligulées : la ligule se termine par trois dents ou cinq dents, suivant que trois pétales ont été seulement déjetés en avant avec avortement des deux postérieurs ou que les cinq pétales ont été tous déjetés (**Dupont et Guignard, 2007**).

c) L'androcée

Les cinq étamines sont soudées :

- ✓ D'une part, à la corolle, par la base de leur filet.
- ✓ D'autre part, entre elles par leurs anthères (Cette soudure des cinq étamines par leurs anthères, fait que la dissymétrie de la corolle (fleurs bilabées ou ligulées) n'entraîne jamais l'avortement de l'étamine supérieure, ainsi qu'il est de règle chez les Astéridées à corolle zygomorphe). Les anthères réunies forment ainsi un manchon autour du style, leurs fentes de déhiscence sont tournées vers l'intérieur (**Dupont et Guignard, 2007**).

d) Le gynécée

L'ovaire est infère, uniloculaire et bien formé par la soudure de deux carpelles ouverts, uniovulé à placentation basale (très rarement et à titre exceptionnel, on peut trouver deux ovules, un par carpelle, chez quelques espèces du groupe des Artichauts, cela prouve qu'autrefois chacun des deux carpelles avait un ovule). Le style se termine par deux stigmates, qui portent une brosse de poils généralement sur leur sommet, parfois à leur base. (Dupont et Guignard, 2007).

e) La pollinisation

La pollinisation est très généralement entomophile. Elle possède un disque nectarifère se trouve au-dessus de l'ovaire facilitant la reproduction. Par contre elle est anémophile chez quelques genres : Armoises. Cette dernière est Ambrosie responsable de graves pollinoses. (Dupont et Guignard, 2007).

I.2.4.3.3.Fruit

Akène surmonté généralement d'un pappus (cypsèle) provenant du développement du calice après fécondation. Graine a embryon droit, sans Albumen (Spichiger *et al.*, 2002).

I.2.5. Utilisation et intérêt des Astéracées

A. Économiques

Cette vaste famille est économiquement importante, elle fournit des plantes alimentaires : la laitue est la plante la plus cultivée de la famille, suivie de l'artichaut, de l'endive, du salsifis, de la chicorée, de l'estragon et du tournesol (Gaussen, 1982).

D'autres espèces oléagineuses appartenant à la famille des Asteraceae comme le carthame des teinturiers ou le safran des teinturiers (*Carthamus tinctorius*), le tournesol *Helianthus annuus*), dont l'huile végétale extraite est à usage alimentaire, énergétique ou industriel (Ekin, 2005).

B. Écologique

Les Astéracées sont mellifères et très utiles pour maintenir la biodiversité des insectes. Leurs fleurs sont visitées très souvent par des insectes généralistes. Un massif d'asters fleuris dans les jardins est par exemple un bon moyen de surveiller la santé et la diversité de la population d'insectes de votre région, il doit bourdonner en permanence et être entouré de multiples

espèces de papillons. Même les pissenlits, si honnis qu'ils soient, sont un apport important de nourriture pour les abeilles et autres, importants, car présents en maillage presque continu dans le paysage (bords de route, pelouses). Particulièrement diversifiées dans les régions sèches, les Astéracées sont importantes pour maintenir la stabilité des milieux xériques. **(Merzouk et Niboucha, 2019)**

C. Thérapeutique

La famille des Astéracées fournit des espèces très importantes d'un point de vue thérapeutique. De nombreuses espèces sont utilisées en médecine traditionnelle et sont associées à un panel d'activités thérapeutiques aussi large que la diversité de cette famille. Dans de nombreux cas, l'effet thérapeutique de ces plantes médicinales a été corrélé à la présence de métabolites secondaires de types lactones sesquiterpéniques, caractéristiques de cette famille. L'un des cas les plus connus certainement est celui de l'artémisinine, une lactone sesquiterpénique aux propriétés antipaludiques, isolée d'*Artemisia annua*, longtemps utilisée en médecine traditionnelle chinoise **(Graziosert et al., 2010)**. Plusieurs espèces sont utilisées en pharmacie par exemple *l'Arnica montana* qui est connue sous différentes formes médicamenteuses (granules homéopathiques, gel, comprimés, huile de massage ...), notamment pour son action contre les coups, les bleus et les bosses **(Filleul, 2019)**.

D. Plantes ornementales

De la marguerite aux asters, en passant par les fringants gazanias, nombreuses sont les Astéracées qui ornent nos jardins et nos balcons. Les espèces courantes sont de solides plantes incontournables, par exemple un massif d'asters d'automne est capable de s'installer sur des terres très ingrates, tout en les améliorant peu à peu ; la camomille à fleurs doubles, les soucis ou les cosmos se ressèment d'eux-mêmes d'une année sur l'autre et sont idéals pour le jardinier insouciant ou débutant. D'autres ont des besoins plus précis, mais deviennent très généreuses comme *Heleniumset Doronics*, et enfin certaines sont de vrais petits bijoux, des plantes de collections : *Townsendia*, *Mutisia coccinea*, *Helichrysum milfordiae* ...etc **(Merzouk et Niboucha, 2019)** (Figure 8).

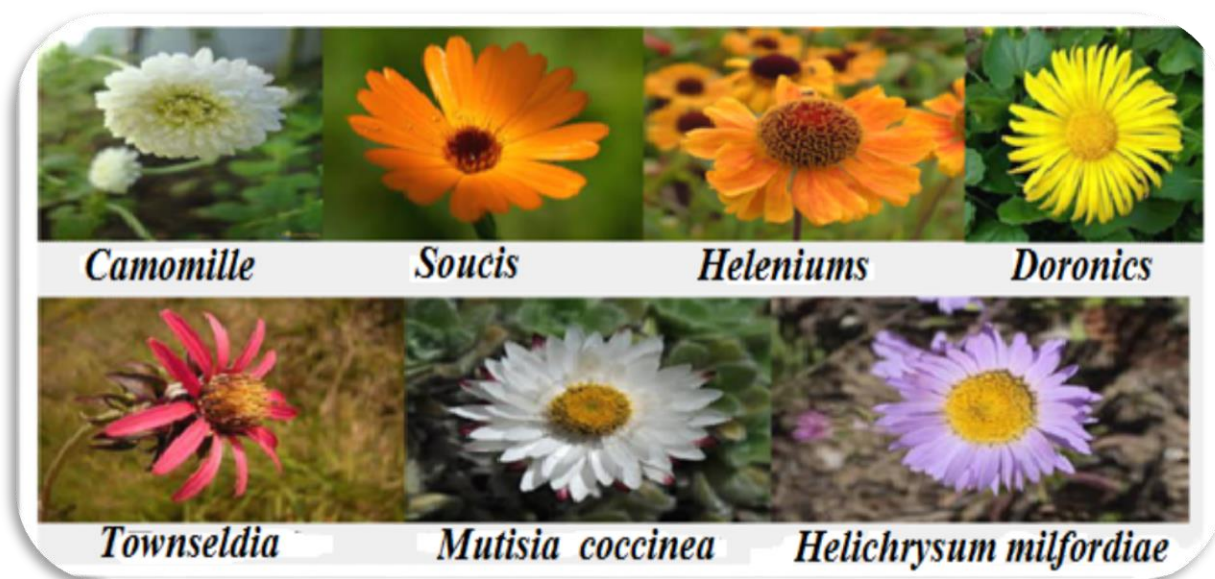


Figure 8. Quelques espèces ornementales de la famille Astéracée

I.3. Le genre *Centaurea*

I.3.1. Historique de genre *Centaurea*

Centaurea provient du grec Kentaurion qui signifie "Centaure". C'est une allusion au sage Chiron, d'après la mythologie, le genre *Centaurea* a été utilisé pour soigner la blessure au pied du sage Centaure Chiron, l'enseignant du dieu Grec de médecine « Esculape » causée par la flèche d'Hercule (Fabre, 1956). La douleur de la plaie de Chiron n'avait jamais cessé ni guérie, ce qui a obligé ce dernier à se retirer de son immortalité et mettre fin à ses tourments, il tenait en grande estime cette plante qu'il avait baptisée Kentaurion, mais qui n'était pas forcément identique aux Centaurées actuelles.

I.3.2. Généralités

Le genre *Centaurea* est l'un des plus importants de la famille des Asteraceae. Il regroupe de nombreuses espèces, assez proches des chardons et des cirses, mais qui s'en distinguent surtout par leurs feuilles non épineuses (Dupont et Guignard, 2007). Il comprend 450 espèces selon Hoffmann (1897), 700 espèces selon Amberger (1960), entre 400 et 700 espèces selon Dittrich (1977), Bremer (1994) et Wagenitz et Hellwig (1996) et 250 espèces selon Susanna et Garcia-Jacas (2007). En Algérie, ce genre est représenté par 45 espèces, dont 7 d'entre eux sont localisés au Sahara (Quezel et Santa, 1963; Ozenda, 1977).

I.3.3. Distribution géographique

Le genre *Centaurea* présente une large distribution géographique dans le monde. Ce genre se trouve en Europe, Asie, Afrique, Amérique du nord (Canada et USA) et en Australie (**Mishio et al, 2006**). Le tableau 2 indique la localisation de quelques espèces de Centaurée.

Tableau 2. Localisation de quelques espèces de Centaurée.

Localisation	Espèces
Région de méditerranéenne	<i>C. calcitrapa</i> , <i>C. hololeuca</i>
Afrique du nord	<i>C. chamaerhaponticum</i> , <i>C. pullata</i>
Tout l'Europe	<i>C. marocana</i> , <i>C. ptosimopappa</i>
Sahara	<i>C. ruthencia</i> , <i>C. tougourensis</i>
Europe de l'est	<i>C. solstitialis</i> , <i>C. diffusa</i>
Algérie	<i>C. pubescens</i> , <i>C. musimomum</i>

I.3.4. Description botanique du genre *Centaurea*

Les Centaurées sont des plantes herbacées annuelles, bisannuelles ou vivaces, à feuilles alternes. Comme pour toutes les composées, les fleurs, ou fleurons sont toutes tubulées disposées en capitule multiflores homomorphes ou dimorphes, celles de la périphérie (souvent stériles) s'ouvrant largement en 5 lobes, à la manière des artichauts. Le plus souvent leur couleur varie entre le rose, le pourpre et le violet, mais il existe aussi quelques espèces à fleurs jaunes entourées d'un involucre ovoïde ou globuleux à bractées imbriquées sur plusieurs rangs (Figure 9). Les fleurs marginales sont généralement neutres et souvent rayonnantes. Celles du disque sont hermaphrodites. Les anthères sont sagittées à la base. Le style est à branches courtes. Les bractées sont homomorphes, dimorphes, ou polymorphes. Ces bractées peuvent être ciliées (cas le plus fréquent) ou épineuses. Leur observation est essentielle pour déterminer les espèces. Le réceptacle plan ou subplan garni de soies abondantes. Les fruits sont des akènes longs ou ovoïdes, lisses, à hile latéral, profond, barbu ou non, L'aigrette est soit absente soit présente portant une aigrette assez courte, simple ou double, persistante ou caduque (**Quezel et Santa, 1963**). Les Centaurées sont des plantes à résine ou à essence sans latex, ils se multiplient par

touffes ou par semis, généralement au printemps. Elles se rencontrent sur différents types d'habitats tels que, les déserts et les semi-déserts, les pentes raides, les hautes montagnes, les terres arables, les zones à inondations périodiques, les zones sèches et partiellement exposées au soleil (Hellwig, 2004).



Figure 9. Quelques espèces du genre *Centaurea*

I.3.5. Utilisation en médecine traditionnelle

Le genre *Centaurea* est connu depuis longtemps dans la médecine populaire par sa richesse en substances naturelles curatives, un large éventail d'effets thérapeutiques ont également été attribués aux espèces *Centaurea* dans les médecines traditionnelles à travers le monde , y

compris, les maladies endocriniennes (diabète), les troubles inflammatoires (douleurs rhumatismales, antipyrétique), les symptômes gastro-intestinaux (diarrhée, les indigestions et stomachique), les affections urogénitales (diurétique, pour induire les menstruations), les problèmes cardio-vasculaires (hypotension), parasitaires et les infections microbiennes (antibactérien, antipaludique) (Esra *et al.*, 2009). Ainsi que divers métabolites secondaires ont été rapportés chez différentes espèces de ce genre (Mohammad *et al.*, 2005).

Dans la médecine populaire turque des variétés d'espèces du genre *Centaurea* sont utilisées pour soulager la douleur et l'inflammation, les symptômes de la polyarthrite rhumatoïde, la fièvre et les maux de tête (Esra *et al.*, 2009). Les fleurs du genre *Centaurea solstitialis* L.ssp. *solstitialis* sont utilisées en Turquie pour traiter les ulcères peptiques, l'ulcère gastroduodéal, le paludisme, les rhumes, les maux d'estomac, les douleurs abdominales et les infections herpétiques autour des lèvres (Yesilada *et al.*, 2004).

En Espagne, les parties aériennes de *Centaurea ornato* sont utilisées comme dépuratif et cholagogue, tandis que les racines sont utilisées comme antispasmodique, cytostatique, diurétique, antipaludique, astringent, antinéoplasique, allergène, stomachique, tonique et emménagogue sont des propriétés attribuées à la *Centaurea sinaica* (Esra *et al.*, 2009).

Dans la médecine traditionnelle chinoise, *Centaurea uniflora* a été utilisée contre la fièvre et pour la désintoxication. L'extrait d'acétate d'éthyle de cette espèce inhibe la peroxydation lipidique membranaire et a montré un effet anti-atherosclerotique. L'extrait aqueux de *Centaurea Chilensis* a été utilisé pour réduire la fièvre et les douleurs rhumatismales. *Centaurea Ornate* est également utilisée contre les douleurs rhumatismales et la *Centaurea sinaica* est utilisée pour réduire la fièvre. Les thés préparés à partir des parties aériennes de différentes espèces *Centaurea* sont également utilisés comme hypoglycémiant, tels que *Centaurea ornato*, *Centaurea aspera*, *Centaurea seridis* var. *maritima* et *Centaurea melitensis*. En raison de la saveur amère, les espèces de *Centaurea* sont également utilisées comme tonique digestif ou stomachique comme *Centaurea melitensis* et *Centaurea pallascens*. La *Centaurea melitensis*, *Centaurea pallascens* et la *Centaurea sinaica* sont également utilisées comme diurétique (Esra *et al.*, 2009).

I.3.6. Activités biologiques

Les espèces du genre *centaurea* sont utilisées en médecine traditionnelle car ils possèdent des propriétés thérapeutiques, le tableau 3 regroupe quelques exemples d'espèces dont les activités biologiques susdites ont été vérifiées et confirmées suite à différents travaux.

Tableau 3. Activités biologiques de certaines espèces du genre *centaurea*

Espèces	Activité biologique	Références
<i>C. diffusa</i>	Antimicrobienne	(Font Quer, 1995)
<i>C. pullata</i>	Activités antibactériennes et antifongiques	(Boutaghane, 2013)
<i>C. solstitialis</i>	Antiulcérogénique et Cytotoxique	(Nassar, 2009)
<i>C. cyanus</i>	Antidiarrhéique Antipyrétique et Cardiotonique	(Yesilada <i>et al.</i> , 2004)
<i>C. linifolia</i>	Activité Cytostatique	(Gonzalez <i>et al.</i> , 1980)
<i>C. moschata</i>	Antioxydant et Antibactérien	(Kumarasamy <i>et al.</i> , 2002)
<i>C. hyssopifolia</i>	Activité Cytostatique	(Gonzalez <i>et al.</i> , 1980)
<i>C. calcitrapa L</i>	Antipyrétique	(Mishio <i>et al.</i> , 2006)
<i>C. helenioides Boiss</i>	Antiinflammatoire, Cardiotonique, Neurocytotoxique	(Hellwig, 2004)

I.4. Conclusion

Certaines espèces de la famille des Astéracées en particulier le genre *Centuarea* suscitent un grand intérêt dans le domaine médical. À cause de sa richesse à des composés actifs bien distincts.



Métabolites secondaires

II.1. Introduction

L'investigation des plantes présente un potentiel inestimable pour la découverte de nouvelles substances. Une des originalités majeures des végétaux réside dans leur capacité à produire des substances naturelles très diversifiées (**Rollinger et al., 2004**). Les composés d'origine naturelle présentent l'avantage d'avoir une très grande diversité de structures chimiques et ils possèdent aussi un très large éventail d'activités biologiques (**Bérubé-Gagnon, 2006**).

II.2. Définition

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes synthétisées et accumulées en petites quantités par les plantes autotrophes (**Lutge et al., 2002; Marouf et Reynaud, 2007**). Ces molécules ne sont pas impliquées dans la croissance normale et le développement d'un organisme (**Agostini-costa et al., 2012**). Les métabolites secondaires assurent des fonctions clés dans la résistance aux contraintes biotiques (phytopathogènes, herbivores...etc.) et abiotiques (UV, température...etc.). (**Naboulsi et Aboulmouhajir, 2018**).

Les métabolites primaires et secondaires sont des produits basés sur le carbone. Les métabolites primaires sont communs pour toutes les espèces et peuvent être subdivisés aux protéines, lipides et acides nucléiques, par contre les métabolites secondaires peuvent être subdivisés aux terpènes, shikimates, polyketides et alcaloïdes ; cette classification est basée sur les moyens par lesquels sont synthétisés (Figure 10), les métabolites secondaires peuvent être communs ou spécifiques à une espèce donc les espèces qui ont le même modèle de production de métabolites secondaires peuvent être classés par leur métabolite c'est la taxonomie (**Sell, 2003**).

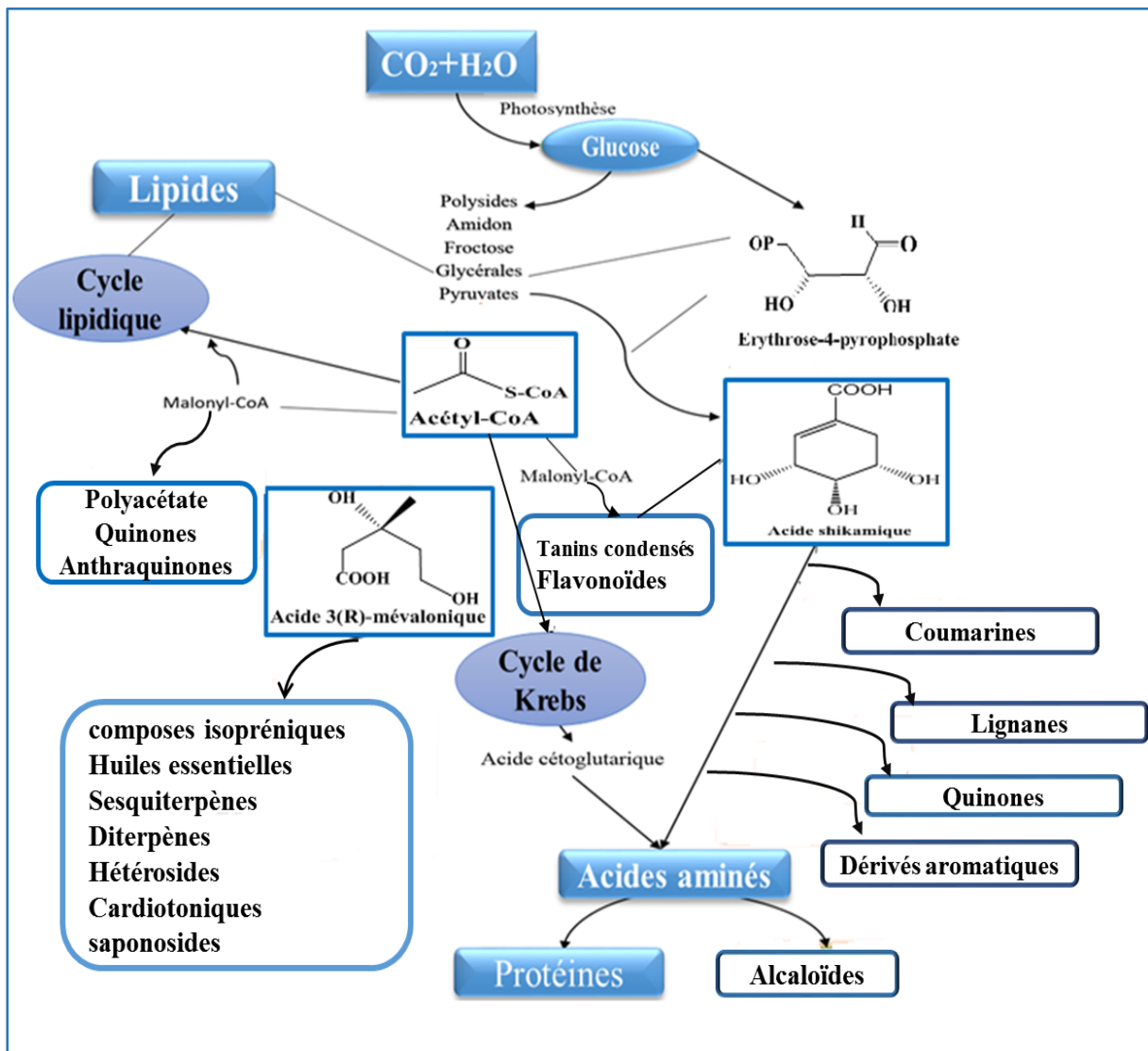


Figure 10. La biosynthèse des métabolites secondaires (Lincoln et Zeiger, 2006)

II.3. Intérêt des métabolites secondaires

✓ **En agronomique :**

Le rôle de ces composés dans la protection des cultures est connu (résistance aux maladies cryptogamiques, aux infections bactériennes et à certains insectes) (Raven *et al.*, 2000).

✓ **En pharmacologique :**

Les métabolites secondaires constituent la fraction la plus active des composés chimiques présents chez les végétaux, et on estime aujourd’hui qu’environ 1/3 des médicaments

actuellement sur le marché contiennent au moins une telle substance végétale (**Newman et Cragg, 2012**).

✓ **En alimentation :**

Les épices et les herbes aromatiques contenant de divers métabolites sont considérées comme condiments et aromates.

✓ **En cosmétique :**

Ils sont présents dans les produits de beauté, les parfums, les articles de toilette et les produits d'hygiène (**Ghasemzadeh et Ghasemzadeh, 2011**).

II.4. Classification

Les composés du métabolisme secondaire sont classés en 3 grandes classes (**Bruneton, 2009**)

- 1)- Les composés phénoliques
- 2)- Les composés terpéniques
- 3)- Les alcaloïdes et composés azotés

Chacune de ces classes renferme une très grande diversité des composés qui possèdent une très large gamme d'activités en biologie humaine.

II.4.1. Les composés phénoliques

Les polyphénols constituent l'un des groupes les plus nombreux et largement distribués des substances dans le règne végétal, avec plus de 8000 structures phénoliques actuellement connus. Ils sont des produits du métabolisme secondaire des plantes. Les polyphénols proviennent de deux principaux composés synthétiques : la voie du shikimate et celle de l'acétate (**Lugasi *et al.*, 2003**).

Les composés phénoliques ont tous en commun la présence d'un ou de plusieurs cycles benzéniques (C6) portant une ou plusieurs fonctions hydroxyles (OH) (**Bruneton, 1993**) (Figure 11).

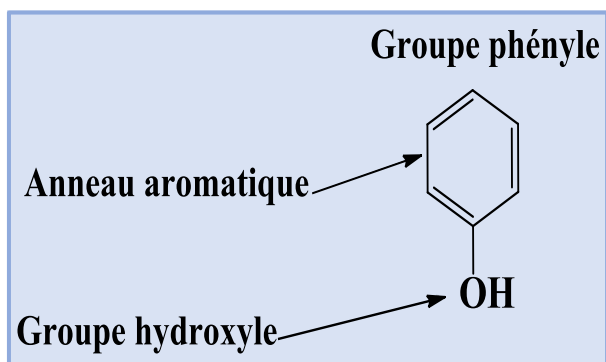


Figure 11. La structure du phénol

II.4.1.1. Biosynthèse des composés phénoliques

Ces composés sont issus par deux grandes voies biosynthétiques :

a) La voie de shikimate

Appelée également la voie de phénylpropanoïde, c'est la voie principale dans la biogenèse du noyau aromatique emprunte l'acide shikimique (acide en C6-C1) lequel donne naissance à l'acide phénylpyravique puis à l'acide cinnamique (C6- C3) à partir de la phénylalanine.

b) La voie d'acétate malonate

Ce mode de formation plus secondaire consiste en la cyclisation des chaînes polycétoniques, elles-mêmes obtenues par condensation de groupement acétates. La condensation des groupements acétates ne se fait qu'après carboxylation de l'acétyl CoA en malonyl-CoA (Merghem, 2009).

II.4.1.2. Classification des composés phénoliques

Les polyphénols sont classés en différents groupes en fonction du nombre de noyaux aromatiques qui les composent et des substitutions qui les relie (Manallah, 2012) (Figure 12).

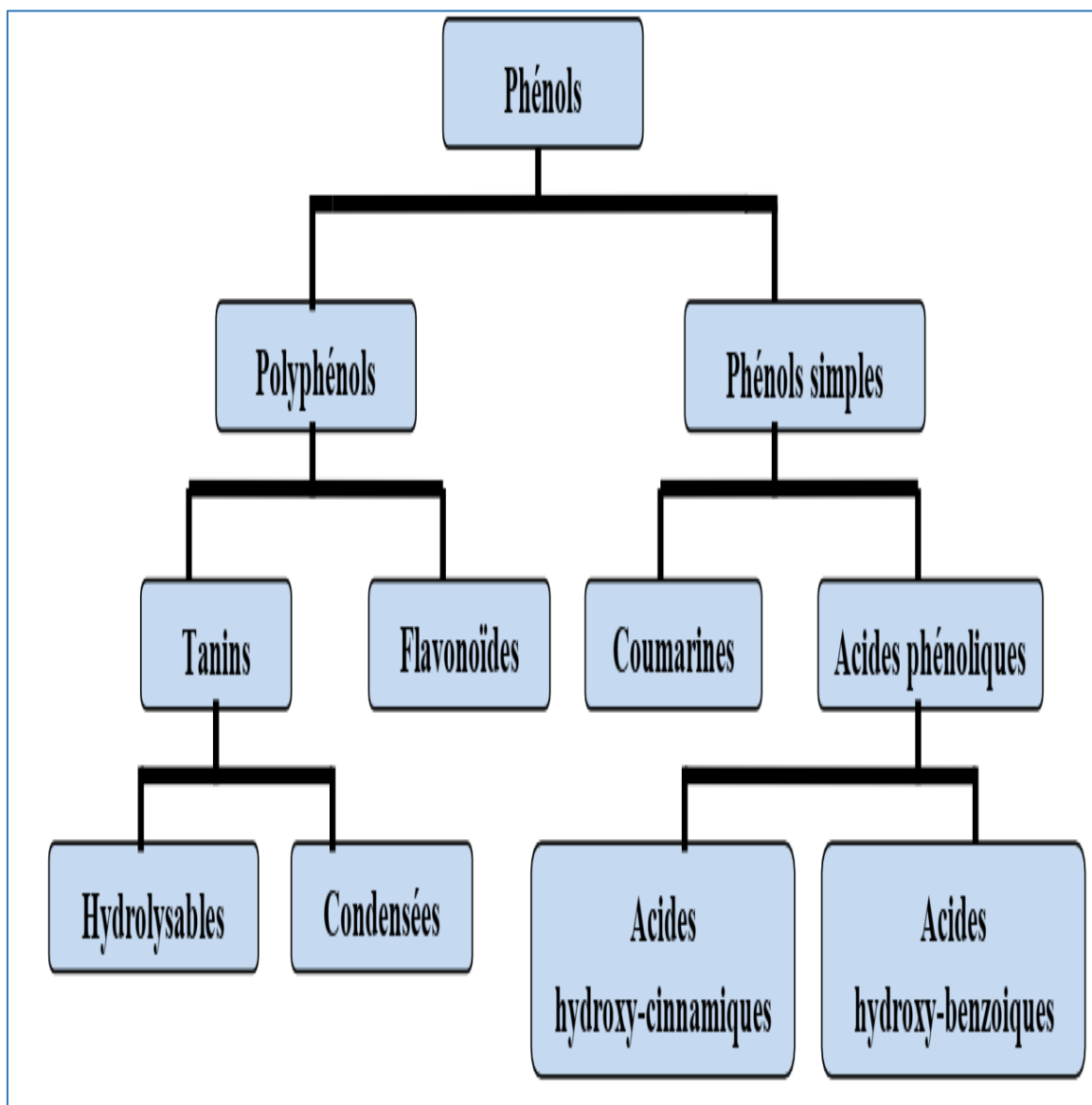


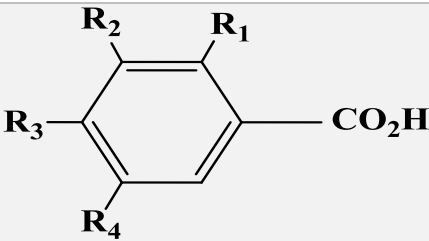
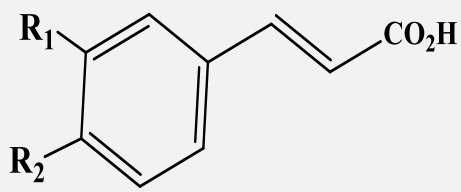
Figure 12. Les différents groupes des phénols (Goleniowski *et al.*, 2013)

II.4.1.2.1. Phénols simples

A. Les acides phénoliques

Les acides phénoliques font partie des formes les plus simples des composés phénoliques et se séparent en deux grands groupes distincts qui sont les acides hydroxy-cinnamiques (C6-C3) et les acides hydroxy-benzoïques (C6-C1) (Arimboor *et al.*, 2008). Le tableau 4 regroupe quelques exemples des acides phénoliques.

Tableau 4. Quelques structures des acides phénoliques

							
R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Exemples	R ₁	R ₂	Exemples
OH	H	H	H	Acide salicylique	H	H	Acide cinamique
H	OH	OH	OH	Acide gallique	H	OH	Acide <i>p</i> -coumarique
H	OH	OCH ₃	H	Acide vanillique	OH	OH	Acide caféique
H	H	OH	H	Acide <i>p</i> -hydroxybenzoïque	OH	OCH ₃	Acide férulique
H	OH	OH	H	Acide 3,4-dihydroxybenzoïque			

Les acides phénoliques sont considérés comme des substances phytochimiques avec des effets périodique, antioxydant, de chélation et anti-inflammatoire. Leur toxicité est très faible car ils sont considérés non toxiques. Les mieux caractérisés pharmacologiquement, sont l'acide caféique et l'acide férulique qui montrent l'effet anticancéreux au niveau des poumons chez les souris, alors que l'acide gallique agit par le même effet en prévenant le déclenchement du cancer œsophagien chez les rats (Laraoui, 2007).

B. Les coumarines

Les coumarines sont des composés phénoliques portant un noyau benzopyrène dans leur structure (Alignan, 2006) (Figure 13). Elles donnent une odeur caractéristique semblable à celle du foin fraîchement fauché. A l'exception des algues, ces composés sont les constituants caractéristiques du règne végétal chlorophyllien. Elles se trouvent dans toutes les parties de la plante et notamment dans les fruits et les huiles essentielles des graines (Deina et al., 2003; Booth et al., 2004).

Les coumarines ont des effets différents sur le développement des plantes suivant leur concentration et aussi selon l'espèce. Dans la cellule végétale elles sont principalement présentes sous forme glycosylée (Hofmann, 2003), cette glycosylation est une forme de stockage permettant d'éviter les effets toxiques de ces molécules. Les coumarines sont

considérées comme des phytoalexines, c'est-à-dire des métabolites que la plante synthétise en grande quantité pour lutter contre une infection causée par des champignons ou par des bactéries.

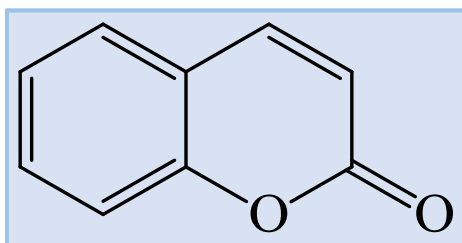


Figure 13. La structure de la coumarine

Les coumarines présentent des propriétés cytotoxiques, antivirales, immunostimulants, tranquillisantes, vasodilatatrices, anticoagulantes (au niveau du cœur), hypotensives et elles sont aussi bénéfiques en cas d'affections cutanées (**Lesley, 1996**)

La majorité des coumarines et leurs dérivées ont été soumises à de profondes investigations dans le but d'évaluer leurs effets sur la santé humaine, les recherches ont montré qu'elles peuvent être des agents anti- HIV, anti -tumoraux (**miyake et al., 1999**), anti -cancéreux, antimicrobiens (**Sashidhara et al., 2010**) et anti- inflammatoires (**Curini et al., 2004**).

II.4.1.2.2. Polyphénols

A. Tanins

Les tanins sont des composés polyphénoliques que l'on trouve dans de nombreux végétaux tels que les écorces d'arbre et les fruits (raisins, dattes, café, cacao...). Leur structure complexe est formée d'unités répétitives monomériques qui varient par leurs centres asymétriques et leur degré d'oxydation. Ils ont la capacité de former des complexes avec des macromolécules (les protéines...) et des liaisons entre les fibres de collagènes. Leur structure chimique est particulièrement variable, mais comporte toujours une partie polyphénolique. (**Paolini et al., 2003**). Il existe deux catégories de tanins, d'origine biosynthétiques différentes :

• Tanins hydrolysables

Ce sont des esters de glucose. Ils sont caractérisés par le fait qu'ils peuvent être dégradés par hydrolyse chimique ou enzymatique. Ils libèrent alors une partie non phénolique (le plus

souvent du glucose ou de l'acide quinique) et une partie phénolique, selon la nature de celui-ci on distingue : les tanins galliques et les tanins ellagiques (Macheix *et al.*, 2005) (Figure 14).

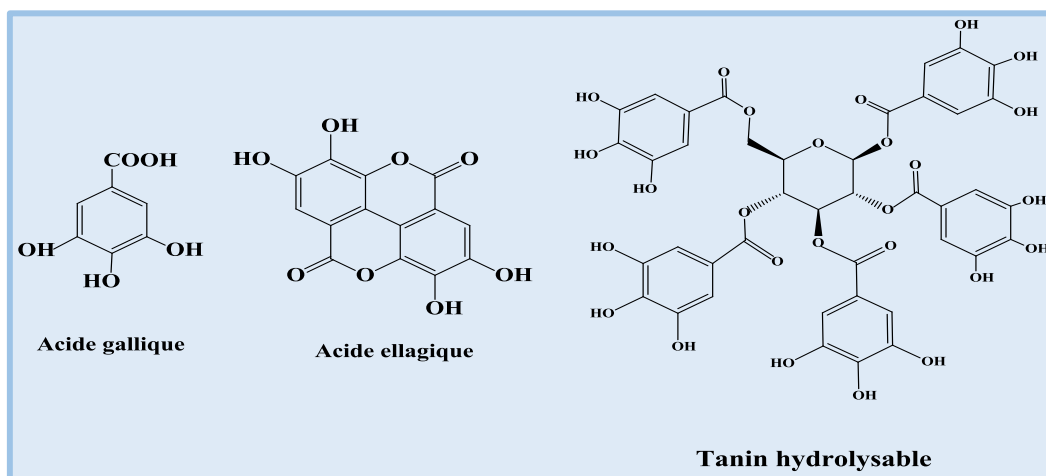


Figure 14. La structure des tanins hydrolysables

• Tanins condensés

Ce sont des proanthocyanidines, c'est-à-dire, des composés polyphénoliques hétérogènes : dimères, oligomères ou polymères de flavanes, flavan-3-ols, 5-flavanols, 5-deoxy-3-flavanols et flavan-3,4-diols. Leur structure voisine de celle des flavonoïdes est caractérisée par l'absence de sucre (Boudjouref, 2011) (Figure 15).

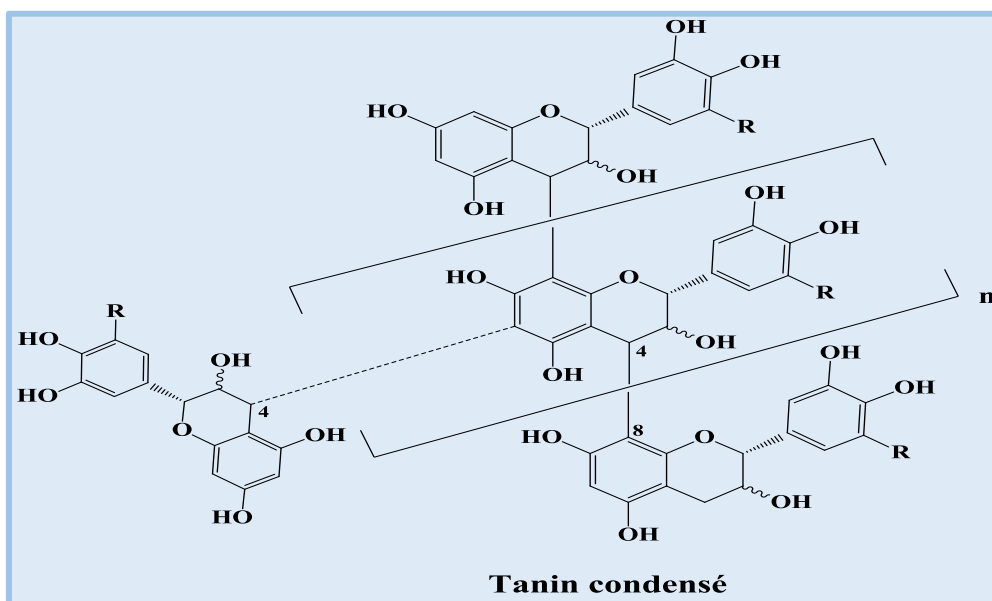


Figure 15. La structure du tanin condensé

Les tanins sont caractérisés par des propriétés biologiques diverses, ils permettent le recyclage de l'urée par la diminution de la concentration d'ammoniac dans le rumen. La précipitation des protéines par les tanins protège les microorganismes du rumen de leurs effets délétères. Ils participent également à l'activité antidiarrhéique (Les tanins vont imperméabiliser les couches externes de la peau et des muqueuses et surtout la muqueuse intestinale), en protégeant les organes digestifs des attaques nuisibles. Les tanins ont également un pouvoir cicatrisant car ils favorisent la régénération des tissus en cas de blessure superficielle (Brunet, 2008).

B. Flavonoïdes

Le terme flavonoïde (de favus, « jaune » en latin) désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols. Ils sont considérés comme des pigments quasi universels des végétaux (Hodek *et al.*, 2002). Ils constituent des pigments responsables des colorations jaune, orange et rouge de différents organes végétaux (Havasteen, 2002). Ces diverses substances se rencontrent à la fois sous forme libre (aglycone) ou sous forme de glycosides. On les trouve, d'une manière générale, dans toutes les plantes vasculaires (Erlund, 2004), où ils peuvent être localisés dans divers organe : racine, tiges, bois, feuilles, fleurs et fruits ; et jouent un rôle important dans la protection des plantes (Bruneton, 1993).

Ils sont synthétisés par la voie polypropanoïde et le composant de démarrage est la molécule de phénylalanine. Tous les flavonoïdes partagent le squelette de base C6-C3-C6, composé de deux cycles aromatiques C6 (A et B) et d'un cycle hétérocyclique (C) contenant un atome d'oxygène (Ghasemzadeh et Ghasemzadeh, 2011) (Figure 16)

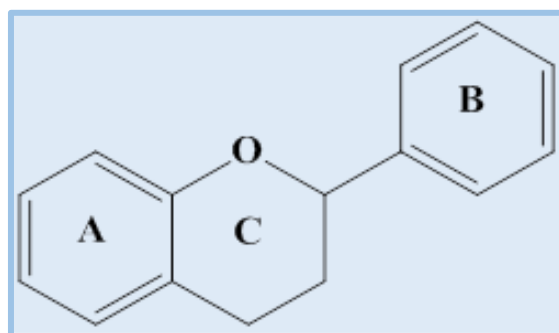


Figure 16. La structure de base des flavonoïdes

Les flavonoïdes peuvent être divisés en différentes classes : anthocyanidines; flavonoles; isoflavonoles; flavones; isoflavones; flavanes; isoflavanes; flavanols; isoflavanols;

flavanones; isoflavanones; aurones (Edenharder et Grünhage, 2003). Les différentes classes sont citées dans le tableau 5

Tableau 5. Les différentes classes des flavonoïdes

Classes	Structures chimiques	R ₁	R ₂	R ₃	Exemples
Flavones		H	OH	H	Apigénine
		OH	OH	H	Lutéoline
		OH	OCH3	H	Diosmétine
Flavonols		H	OH	H	Kaempférol
		OH	OH	H	Quercétine
		OH	OH	OH	Myrecétine
Flavanols		OH	OH	H	Catéchine
Flavanones		H	OH	H	Naringénine
		OH	OH	H	Eriodictyol
Anthocyanidines		H	OH	H	Pelargonidine
		OH	OH	H	Cyanidine
		OH	OH	OH	Delphénidine
Isoflavones		OH	OH	OH	Genisteine
		H	O-Glu	OH	Daidezine

Les flavonoïdes possèdent des :

- Propriétés anti-inflammatoires (**González *et al.*, 2007**).
- Propriétés antivirales (**Tapas *et al.*, 2008**).
- Propriétés anti-cancérogènes (**Decloitre, 1993**).
- Propriétés antiradicalaires (**Tiqwari, 2001**).
- Propriétés anti microbienne (**Bylka *et al.*, 2004**).
- Effet anti diabétoène et cytoprotecteur (**Kebièche *et al.*, 2011**).
- Propriétés antioxydantes et piègeurs de radicaux libres (**Marca, 2003**).

II.4.2. Les terpènes

Les terpènes présentent une grande diversité structurale (**Gonzalez-Burgos et Gomez-Serranillos, 2012**). Le terme de terpénoïde est attribué à tous les composés possédant une structure moléculaire construite d'un monomère à 5 carbones appelé isoprène de formule C_5H_8 avec une ou plusieurs fonctions chimiques (alcool, aldéhyde, cétone, acide, lactone...etc.) (Figure 17), ils sont des hydrocarbonés naturels, de structure soit cyclique soit à chaîne ouverte ; leur formule brute est $(C_5H_X)_n$ dont le x est variable en fonction du degré d'insaturation de la molécule et n peut prendre des valeurs (1-8) sauf dans les polyterpènes qui peut atteindre plus de 100 (le caoutchouc). Ces composés sont majoritairement d'origine végétale (**Malecky, 2005**). Synthétisés par les plantes, organismes marins, les champignons et même les animaux (**Benaissa, 2011**).

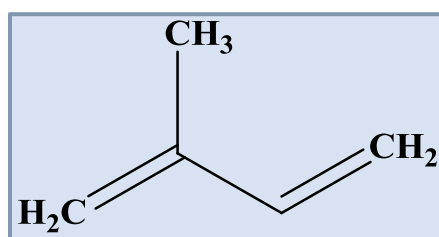


Figure 17. La structure de base des terpènes (isoprène)

II.4.2.1. Biosynthèse des terpènes

Le véritable précurseur universel de tous les terpènes est l'acide mévalonique qui se forme à partir de la condensation de trois unités acétates après réduction par le NADPH. L'addition de

l'unité (IPP) avec son isomère forment le géranyl (C₁₀), condensé avec une autre molécule IPP forment le diphosphate de farnésyl (C₁₅) à l'origine de sesquiterpènes (Figure 18).

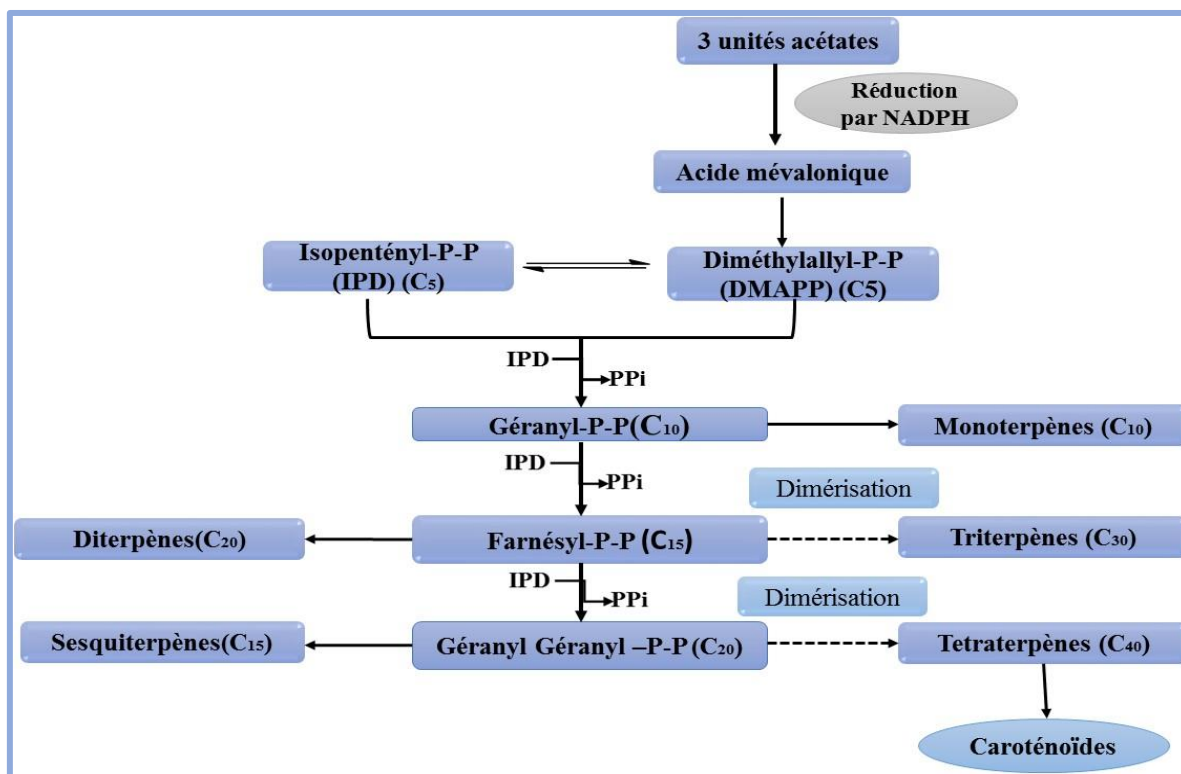


Figure 18. La biosynthèse des terpènes

II.4.2.2. Classification des terpènes

La classification des terpenoïdes est basée sur le nombre de répétitions de l'unité de base isoprène. (Figure 19).

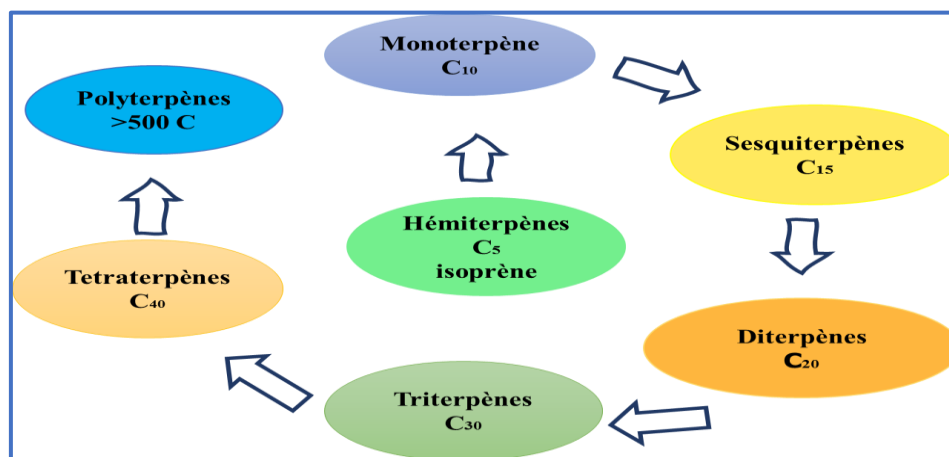


Figure 19. Classification des terpènes

1) Monoterpènes

Les monoterpènes ($C_{10}H_{16}$) sont constitués de deux unités d'isoprène liées (C_5H_8). (**Marmulla et Harder, 2014**). Ils se trouvent principalement dans 3 catégories structurelles: les monoterpènes linéaires (acyclique) comme Nérol (géranium), les monoterpènes avec un cycle unique (monocycliques) (Limonène) et ceux avec deux cycles (bicycliques) (α -pinène) (**Allen et al., 1977**) (Figure 20).

Ce sont des molécules légères, très peu fonctionnalisées, très odorantes, la plupart ont des activités biologiques reconnues et sont caractéristiques des plantes d'où elles sont originaires si bien que leurs odeurs se confondent et leurs noms évocateurs.

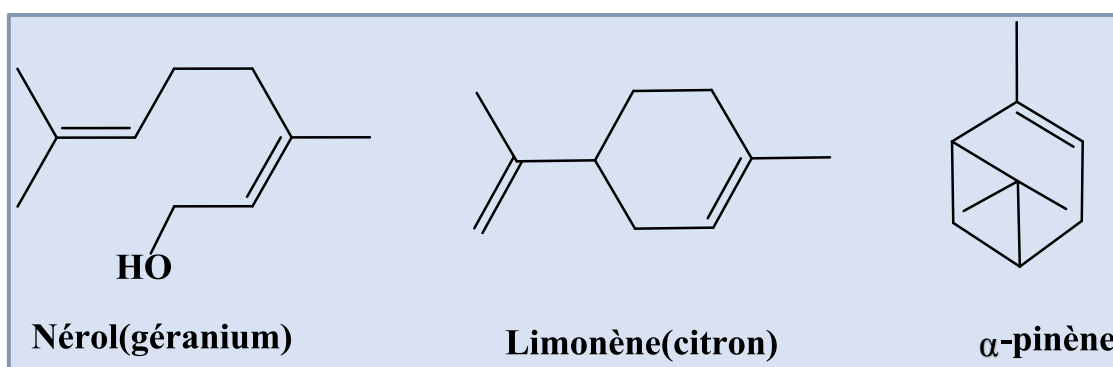


Figure 20. Les structures de quelques monoterpènes

2) Sesquiterpène

Une molécule de sesquiterpène est formée de 15 atomes de carbones. Les sesquiterpènes se divisent en plusieurs catégories structurelles, acyclique, monocyclique, bicyclique, tricyclique, polycyclique. Présente dans les huiles essentielles. Une large gamme de sesquiterpènes contiennent un cycle γ -lactone ils sont connus sous le nom des sesquiterpène lactones (**Barnes et al., 2007**) (Figure 21).

Les lactones sesquiterpéniques sont très connus pour leurs activités biologiques, ces dernières étaient appelées principes amers. Elles ne sont pas volatiles et leur structure casse à des températures élevées. On dénombre plus de 3000 structures différentes, et on les trouve principalement chez les Asteraceae au niveau des poils sécréteurs pluricellulaires des feuilles, bractées et inflorescences (**Bruneton, 1999**).

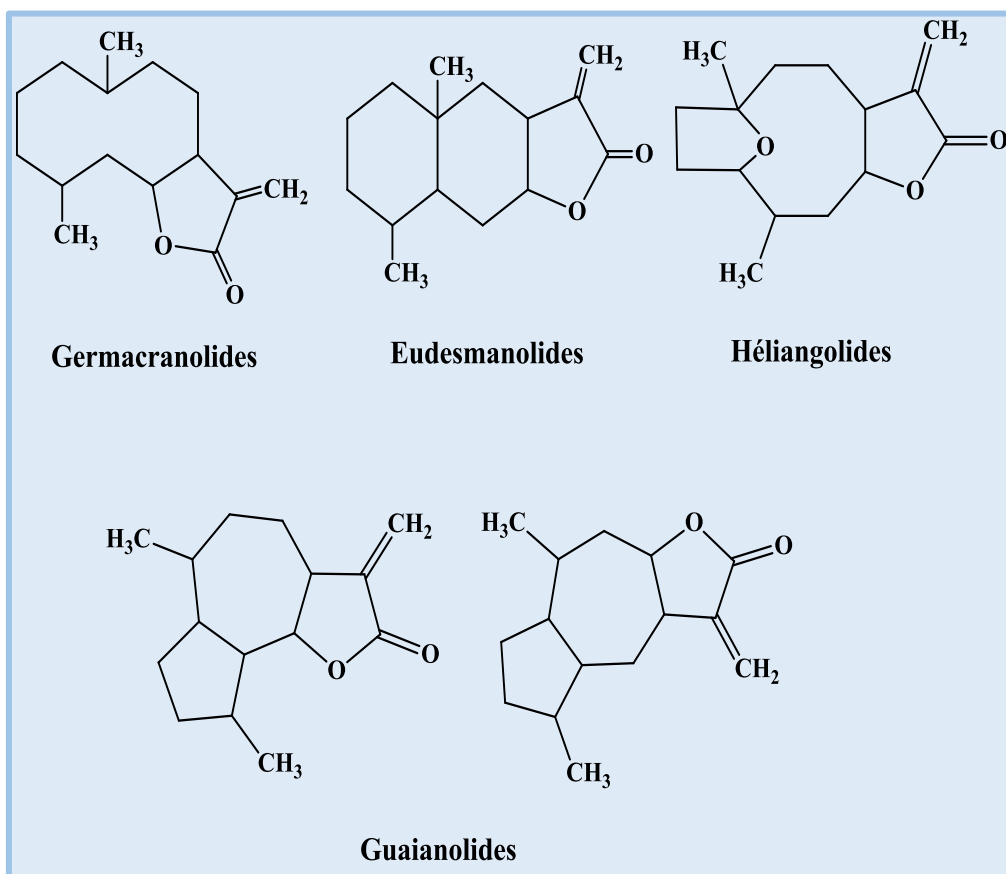


Figure 21. Structure de quelques lactones sesquiterpéniques

3) Diterpènes

Les diterpènes sont des substances avec 20 atomes de carbone (C₂₀) élaborées à partir de 4 unités d'isoprène; ils se forment à partir de leur précurseur, le géranyl géranyl pyrophosphate (GGPP). Ils peuvent être acycliques, monocycliques, bicycliques, tricycliques. Ces composés sont principalement présents dans les plantes supérieures dans les résines ou les gibbérellines, ainsi que dans les champignons. Ils sont classés en fonction de leur diversité structurale (Malecky, 2005) (Figure 22).

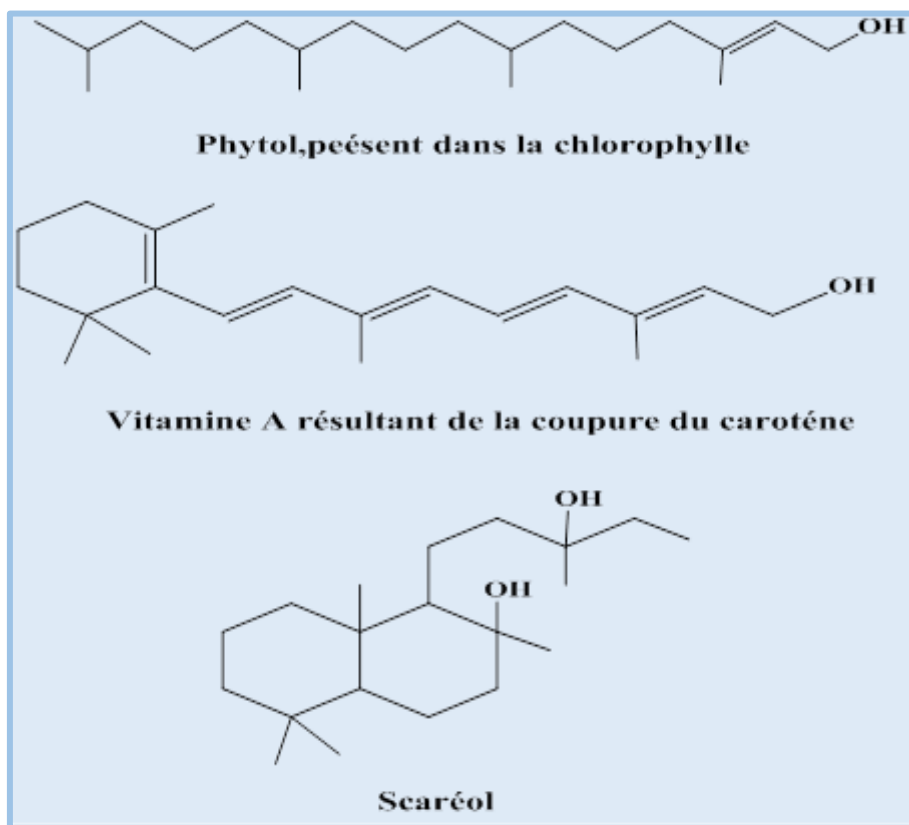


Figure 22. Structure de quelques diterpènes

4) Triterpènes

Les triterpènes en C₃₀ sont produits à partir de deux molécules de farnésylpyrophosphate (FPP) par une fusion de tête-à-tête. Il y a plus de 1700 triterpènes dans la nature dont la majorité est sous forme tétracyclique ou pentacyclique, la forme acyclique étant très rare. Parmi les triterpènes acycliques, le squalène est le précurseur des autres triterpènes, (Figure 23) et des stéroïdes végétaux. La plupart de triterpènes sont des alcools, sous forme libre ou glycoside (les saponines) ou ester (**Robinson, 1975**). Les triterpènes libres sont des composants principaux des résines ou du latex des végétaux.

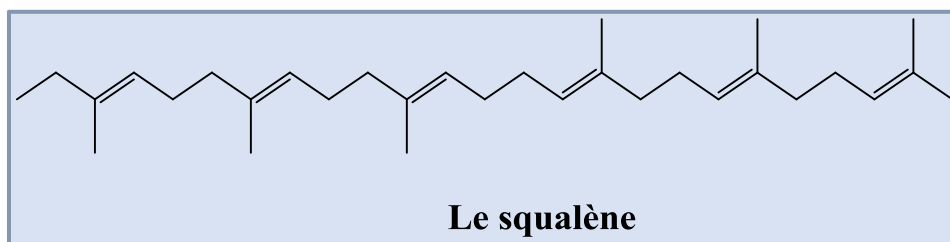


Figure 23. La structure du squalène

5) Tetraterpènes (Caroténoïdes)

Cette famille de terpènes à 40 carbones, compte en particulier les caroténoïdes dont un pigment photosynthétique majeur (bêta-carotène) (Figure 24). Plus de 650 caroténoïdes se trouvent dans la nature, constituant le plus grand groupe de colorants naturels. Les caroténoïdes sont biosynthétisés par les plantes, les algues, champignons, levures et bactéries. Ils sont des composés isoprénoïdes, biosynthétisés par liaison queue-à-queue de deux molécules de diphosphate de géranylgeranyle (Agostini-costa *et al.*, 2012).

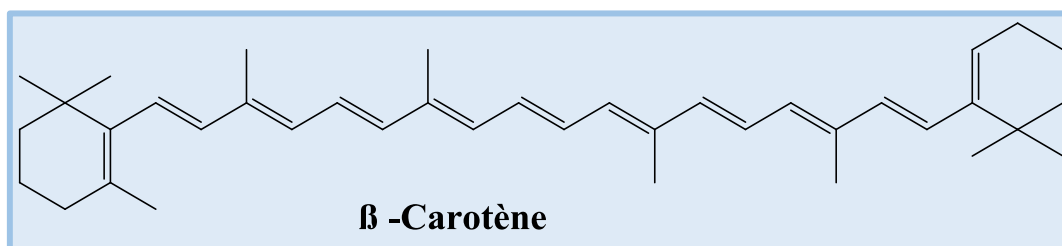


Figure 24. La structure du bêta-carotène

6) Polyterpènes

Les polyterpènes ou polyisoprènes sont de formule générale $(C_5H_8)_n$ (avec n supérieur à 3). Ils se composent de plus de 8 unités d'isoprène, le Caoutchouc naturel est un composé qui en dérive (Figure 25).

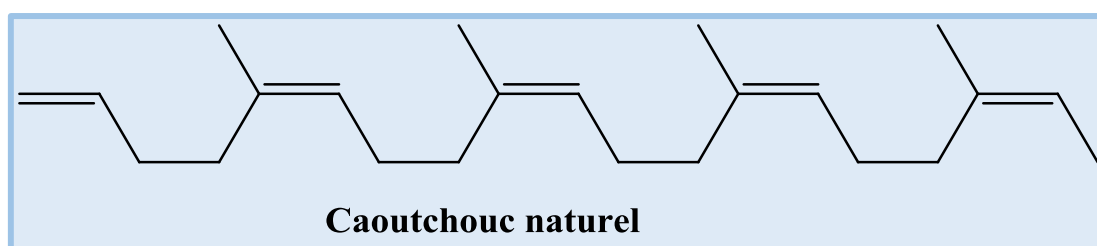


Figure 25. La structure du caoutchouc

Les terpènes sont connus par leurs activités cytostatiques, insecticides, antiinflammatoires et analgésiques (Bruneton, 1999). De nombreux terpenoïdes ont la particularité de dégager de fortes odeurs. Ils sont considérés comme les principaux constituants des huiles essentielles, qui sont des mélanges complexes, le menthol et le limonène permettent la fabrication d'huiles essentielles. Ils sont utilisés dans certains domaines comme la cosmétique (parfum) et la

médecine pour traiter les maladies de la respiration (**Valnet, 2003**). Ils possèdent d'autres propriétés comme antiseptiques, digestives, antispasmodique, sédatives, irritantes, cicatrisantes...etc. Dues surtout à leurs constituants terpéniques (**Bakkali et al., 2007**).

II.4.3. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont un groupe diversifié de composés à faibles poids moléculaires, contenant de l'azote dérivés principalement d'acides aminés et trouvés dans environ 20% des espèces végétales (**Roberts, 2013**). Ils peuvent être présents dans tous les organes de la plante. Ils existent rarement à l'état libre dans la plante, mais le plus souvent ils sont combinés à des acides organiques ou à des tanins (**Ziegler et Facchini, 2008**). Les alcaloïdes sont généralement regroupés sur la base du système cyclique présent. Plusieurs systèmes cycliques communs, tels que les systèmes indolizidine, quinolozidine, quinoléine, quinazoline et acridones ont été étudiés, (**Herbert, 2003**).

II.4.3.1. Biosynthèse des alcaloïdes

La plupart des alcaloïdes sont dérivés d'acides aminés tels que le tryptophane, la lysine, la phénylalanine et la tyrosine. Ces acides aminés sont décarboxylés en amines et couplés à d'autres squelettes carbonés (**Cyril, 2001**).

II.4.3.2. Classification des alcaloïdes

On distingue trois grandes classes des alcaloïdes selon qu'ils possèdent ou non un acide aminé comme précurseur direct, et qu'ils comportent ou non un atome d'azote dans un hétérocycle :

A. Les alcaloïdes vrais

Les alcaloïdes vrais représentent le plus grand nombre d'alcaloïdes, ils sont toxiques et disposent d'un large spectre d'activités biologiques. Ils dérivent d'acides aminés et comportent un atome d'azote dans un système hétérocyclique. Ils sont présents dans les plantes, soit sous forme libre, soit sous forme de sel, soit comme N-Oxyde (**Badiaga, 2011**) (Figure 26).

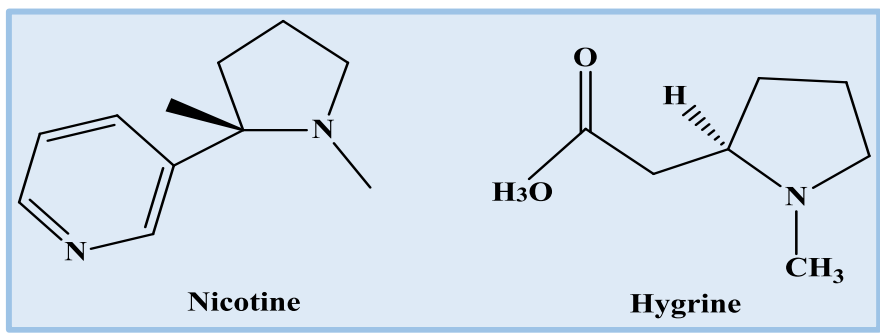


Figure 26. Exemples d'alcaloïdes vrais

B. Les pseudo-alcaloïdes

Les pseudo-alcaloïdes présentent le plus souvent toutes les caractéristiques des alcaloïdes vrais, mais ne sont pas des dérivés des acides aminés (Badiaga, 2011). Dans la majorité des cas connus, ce sont des dérivés d'isoprénoïdes (alcaloïdes terpéniques) et du métabolisme de l'acétate (Rakotonanahary, 2012) (Figure 27).

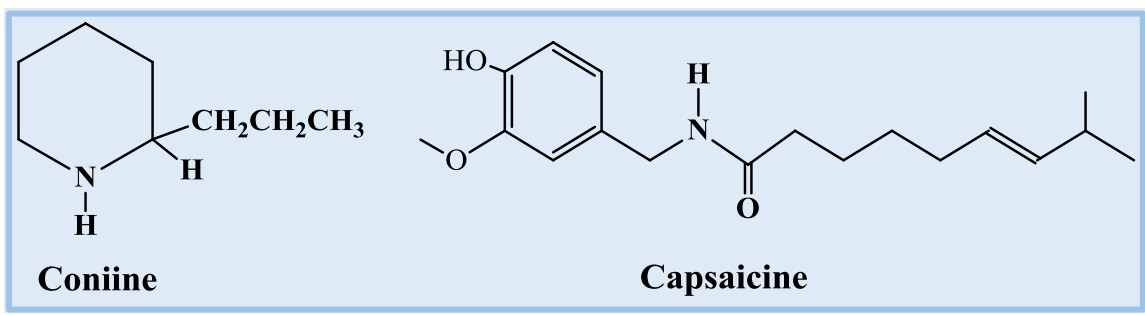


Figure 27. Quelques exemples des pseudo- alcaloïdes

C. Les proto-alcaloïdes

Les proto-alcaloïdes sont des amines simples dont l'azote n'est pas inclus dans un hétérocycle (Badiaga, 2011) (Figure 28).

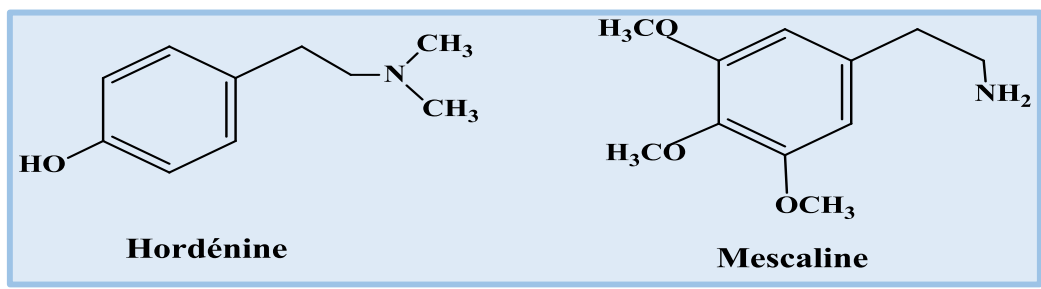


Figure 28. Quelques exemples des proto- alcaloïdes

Si dans les plantes, les alcaloïdes en tant que composés du métabolisme secondaire jouent un rôle écologique de défense contre des herbivores, ils sont utilisés cependant dans plusieurs applications pharmaceutiques chez l'homme (**Silvestrini et al., 2002 ; Stöckigt et al., 2002**) :

- **Antitumoraux:** vincalécoblastine, vincristine, taxol, camptothécine
- **Antalgiques:** morphine et codéine
- **Spasmolytiques:** tubocurarine et papaverine
- **Vasodilatateurs:** vincamine et ajmalicine
- **Emétiques:** émétine
- **Antitussifs:** codéine
- **Antiarythmiques:** quinidine et ajmaline
- **Antipaludiques:** quinine
- Ils sont également des agents de traitement de la maladie d'Alzheimer : galanthamine
- **Anesthésiques locaux :** cocaïne (**Kanoun, 2010**).
- **Anesthésiques locaux :** cocaïne (**Kanoun, 2010**).

Les alcaloïdes présentent fréquemment de propriétés pharmacologiques marquées et ont de nombreuses subtilisations thérapeutiques, notamment au niveau du système nerveux central, du système nerveux autonome et du système cardiovasculaire (**Aref et Heded, 2015**).

II.5. Méthodes d'extraction

L'extraction est une technique de séparation importante. Elle est généralement appliquée comme première étape dans la récupération de métabolites primaires et secondaires (**Schügerl, 2005**). Dans la littérature, il existe plusieurs méthodes d'extraction des métabolites secondaires tels que les composés phénoliques, terpéniques et alcaloïdes. Le choix de la méthode d'extraction employée est influencé par :

- ❖ La nature chimique de la substance.
- ❖ La taille des particules de l'échantillon.

- ❖ Par la présence de substances interférentes.
- ❖ Le nombre d'extractions répétées de l'échantillon et le choix des solvants d'extraction sont les paramètres cruciaux affectant la solubilité, et par conséquent le rendement, du composé d'intérêt (**Hrcic, 2020**).

Dans le cadre de ce travail nous nous sommes intéressés à l'extraction et la séparation des métabolites secondaires du genre *Centaurea* de la famille des composées dont le métabolisme secondaire est réputé pour l'accumulation des terpénoïdes en particulier des lactones sesquiterpéniques (**Gonzale et al., 1984; Skaltsa et al., 2000**) et des composés phénoliques de type flavonoïdes (**Bruno et Herz, 1988; Bruno et al., 2000**).

II.5.1. Extraction (solide –liquide)

L'extraction solide-liquide est une opération de transfert de matière entre une phase qui contient la matière à extraire « solide », et un solvant d'extraction « liquide ». Le but de cette opération est d'extraire et de séparer un ou plusieurs composants mélangés à un solide dans un solvant (**Chemat, 2011**).

II.5.1.1. Macération

Cette technique est recommandée pour extraire des principes actifs solubles ou thermolabiles et pour les matrices qui à chaud, peuvent perdre substances d'intérêt thérapeutique (principes actifs). Le solide à extraire est introduit dans le récipient inerte et complètement recouvert par le solvant. Le choix du solvant est orienté par les caractéristiques chimiques spécifiques pour chaque famille de métabolites secondaires (**Rispail et al., 2005**). Afin d'obtenir l'extraction la plus complète possible, le récipient doit être hermétiquement fermé et une agitation du lot est nécessaire pour permettre la diffusion des composés extraits dans le liquide et ainsi éviter l'équilibre des extraits substances (Figure 29). Le processus d'extraction est généralement assez long et nécessite des jours, voire des semaines. Le processus d'extraction est accéléré avec l'augmentation de la température (loi de Fick) (**Naviglio et al., 2019**).

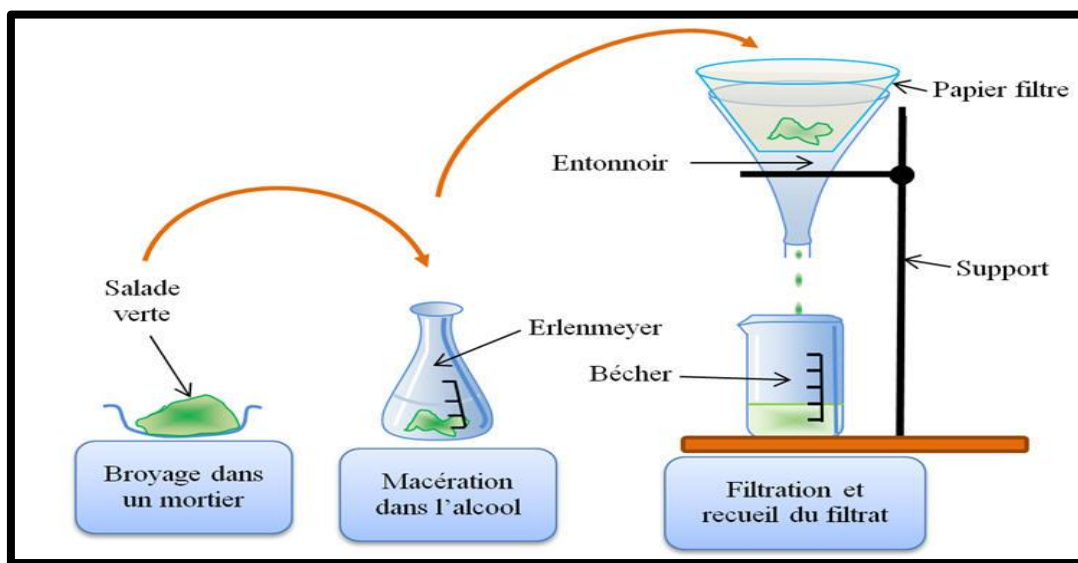


Figure 29. Les étapes d'une extraction par macération

II.5.1.2. Extraction par Soxhlet

La méthode Soxhlet utilise également le système de chauffage, car elle est basée sur les principes de diffusion et osmose. Le matériel à extraire est placé dans une cartouche poreuse placée dans la chambre d'extraction, qui est placée sur un ballon de distillation dans lequel est placé le solvant à chauffer. Lorsque le liquide bout, ses vapeurs s'élèvent le long d'un tube latéral jusqu'au réfrigérant monté sur l'extracteur. Le liquide issu de la condensation des vapeurs tombe dans la chambre d'extraction en traversant le matériau contenu dans le poreux en faisant ainsi macérer le solide dans le solvant. À ce stade, en raison de son poids, le liquide percolé est aspiré dans le ballon sous-jacent, à partir duquel il est à nouveau distillé. Le cycle décrit ci-dessus est répété plusieurs fois jusqu'à ce que l'extraction soit considérée comme terminée (Figure 30). L'extraction est liée à la température élevée du solvant, qui ne permet pas l'extraction de substances thermosensibles. Le principal avantage de cet appareil est l'utilisation d'une quantité minimale de solvant, grâce à sa purification et distillation en continu après chaque passage dans la matrice. Elle est une bonne méthode pour l'extraction de substances à haut point d'ébullition telles que les composés aromatiques polycycliques, hydrocarbures, polychlorobiphényles, dioxine, triglycérides etc. (Naviglio *et al.*, 2019)

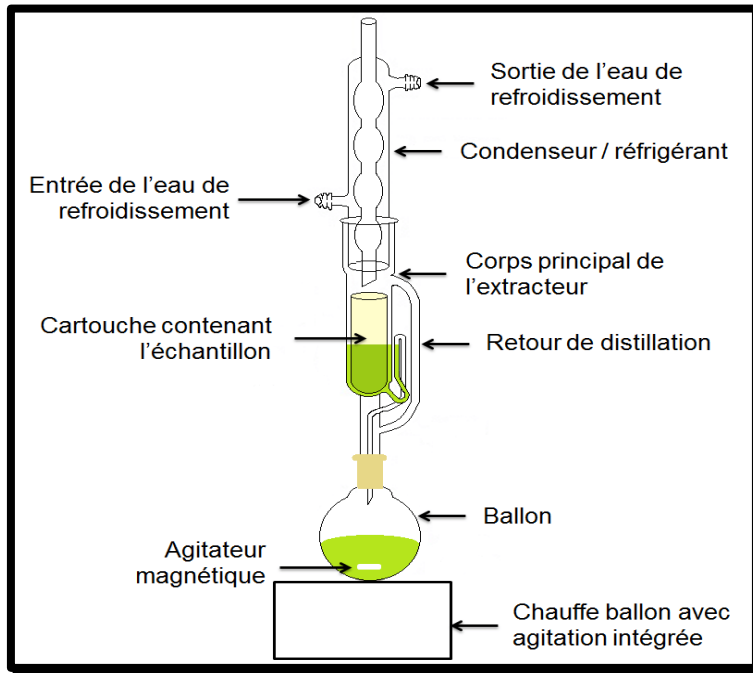


Figure 30. Le montage de l'extraction par Soxhlet

II.5.2. L'extraction liquide-liquide (LLE)

Elle utilise des solvants organiques pour extraire les composés cibles. La limite principale de cette technique (LLE) est son utilisation exclusivement réservée aux composés ayant une affinité pour le solvant ; de plus elle est surtout utilisée dans les matrices aqueuses obtenues après la distillation (Adda et Dumont, 1974) (Figure 31).

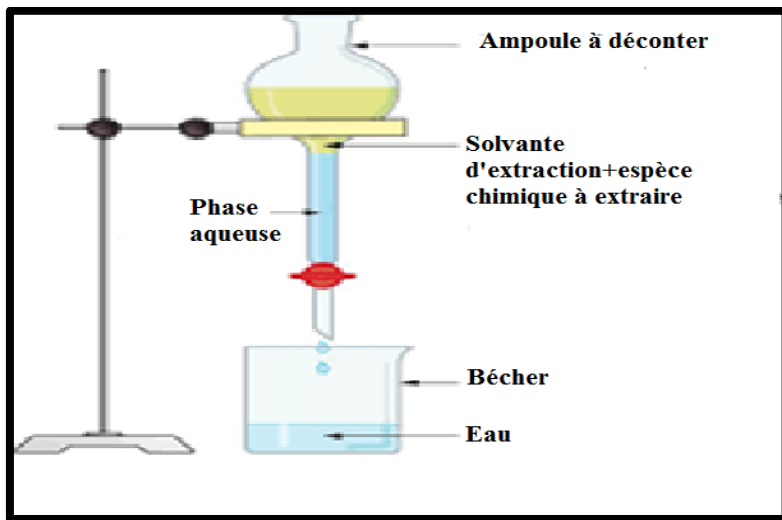


Figure 31. Montage de l'extraction liquide-liquide

II.6. Méthodes de séparation

La chromatographie est une méthode physique de séparation basée sur les différences d'affinité des substances à analyser à l'égard de deux phases, l'une stationnaire ou fixe, l'autre mobile. Selon la technique chromatographique mise en jeu, la séparation des composants entraînés par la phase mobile, résulte soit de leur adsorption et leur désorption sur la phase stationnaire, soit de leur différente solubilité dans chaque phase (**Mahdjar, 2013**).

Il existe plusieurs méthodes de séparation chromatographique en fonction de l'objectif fixé au préalable et de la faisabilité de la méthode.

II.6.1. Chromatographie sur papier

Il s'agit de la méthode chromatographique la plus ancienne permettant de séparer des mélanges complexes de composés polaires, comme les glycosides. Encore aujourd'hui, malgré l'avènement de technique de purification de pointe (CLHP), la chromatographie sur papier Wattman reste couramment employée, en raison de son faible coût, de sa facilité d'utilisation et de son efficacité de séparation. La CP sert à la fois de technique d'analyse et de méthode de purification des composés présents dans un extrait végétal (**Boutiti, 2006**). Elle est basée sur l'utilisation d'une surface plane de cellulose considérée comme support maintenant par imprégnation une phase stationnaire liquide, les systèmes de solvants les plus utilisés dans cette technique sont :

- L'acide acétique 15 et 30 % constitue le système aqueux.
- Le n-butanol/ acide acétique/ eau (BAW) 4 /1/ 5 constitue le système Organique (**Bezzaz, 2014**). (Figure 32)

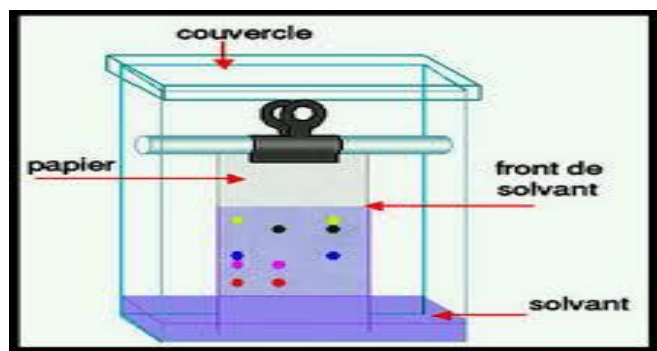


Figure 32. Chromatographie sur papier

II.6.2. Chromatographie sur couche mince

La Chromatographie sur Couche Mince (CCM) est une technique analytique rapide, simple et peu coûteuse, utilisée au cours de la séparation et la purification des lactones sesquiterpéniques et des flavonoïdes. Elle repose principalement sur le phénomène d'adsorption avec comme phase stationnaire une couche d'absorbant (gel de silice ou autre) étalé uniformément sur un support en aluminium ou en verre de dimensions variables (généralement 20 x 20 cm, 10 x 10 cm ou 5x 10 cm) avec une épaisseur comprise entre 0.5 et 2 mm et une phase mobile comme éluant. Elle est composée d'un solvant unique ou d'un mélange de solvants qui migrent lentement le long de la plaque en entraînant les composants de l'échantillon déposé (**Ribereau-Gayou, 1968**) (Figure 33).

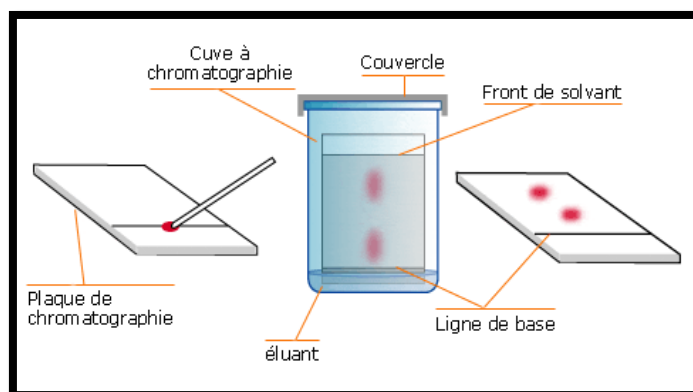


Figure 33. Chromatographie sur couche mince

Lorsque les conditions opératoires sont connues, elles permettent un contrôle aisé et rapide de la pureté d'un composé organique. Si l'analyse réalisée avec divers solvants et différents adsorbants révèle la présence d'une seule substance, on peut alors considérer que cet échantillon est probablement pur. De plus, étant donné que la chromatographie sur couche mince indique le nombre de composants d'un mélange, on peut l'employer pour suivre la progression d'une réaction. La chromatographie sur couche mince est également la technique habituellement employée pour rechercher le meilleur solvant, avant d'entreprendre une séparation par chromatographie sur colonne (**Martens et Mithofer, 2005**).

II.6.3. Chromatographie d'adsorption sur colonne

La chromatographie sur colonne est basée sur des phénomènes d'adsorption. Elle est constituée de deux phases ; d'une phase stationnaire comme le gel de silice, la cellulose ou le polyamide, utilisée pour remplir une colonne de longueur variable ensuite l'échantillon, en solution concentrée ou solide, est déposé en haut de la colonne, et une phase mobile constituée par divers systèmes de solvants comme éluant. La séparation des composants résulte de l'écoulement continu d'un éluant, traversant la colonne par gravité ou sous l'effet d'une faible pression. On peut utiliser comme éluant un solvant unique ou bien accroître progressivement la polarité de l'éluant de façon à accélérer le déplacement des composés (**Donatien, 2009**) (Figure 34). Elle est la plus utilisée pour la séparation des quantités importantes de mélanges complexes (**Ribereau-Gayou, 1968**).

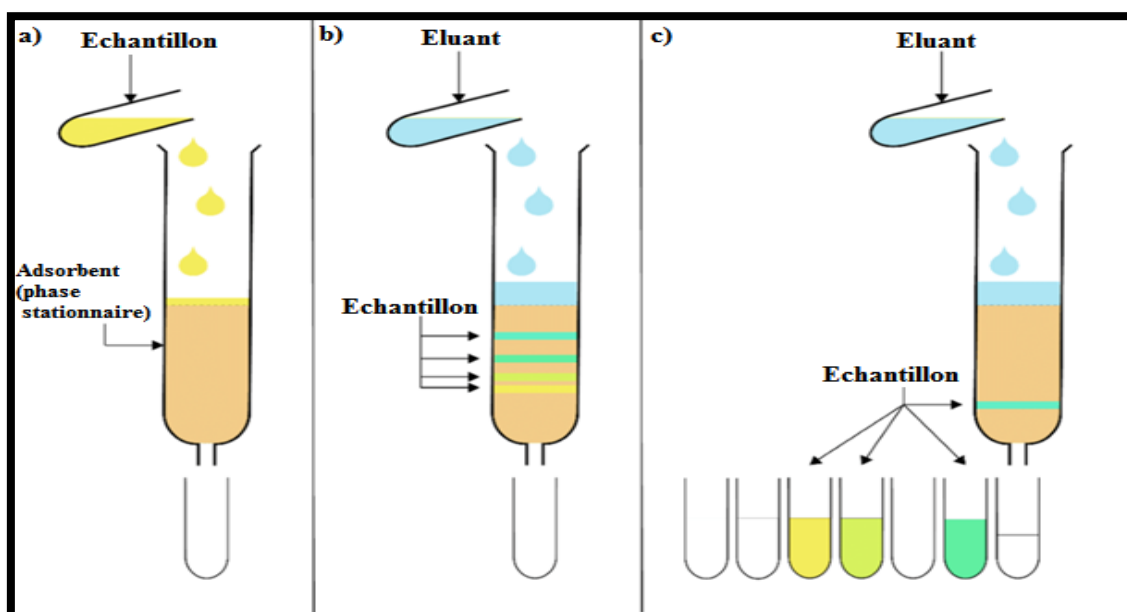


Figure 34. Chromatographie sur colonne

II.6.4. Chromatographie liquide à haute performance (HPLC)

La chromatographie liquide haute-performance (CLHP) est une puissante technique de séparation utilisée pour l'identification, la quantification et/ou la purification (chromatographie semi-préparative ou préparative) des composés dans un mélange. Le mélange est mis en solution dans la phase mobile (solvant) puis est injecté sous haute pression

en tête de la colonne (tube en acier inoxydable contenant la phase stationnaire) (Dong, 2006; Snyder *et al.*, 2009). Il existe plusieurs types de phases stationnaires mettant en jeu des mécanismes de rétention variés les temps de rétention diminuent avec la polarité des analytes (Rosset *et al.*, 1991) et peuvent être ajustés en utilisant un gradient d'élution combinant l'eau et un solvant organique (notamment le méthanol et l'acétonitrile) comme phase mobile (Figure 35).

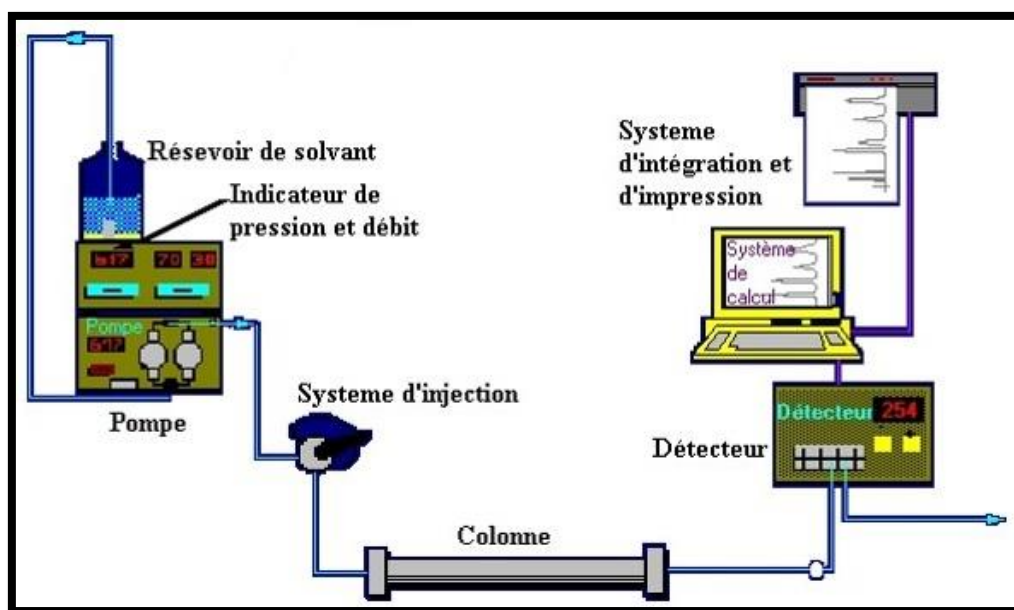


Figure 35. Le montage de l'HPLC

II.7. Conclusion

À l'issue de cette recherche bibliographique, on peut conclure que les alcaloïdes, les terpénoïdes et les composés phénoliques sont les classes de métabolites secondaires les plus rencontrés dans les plantes, ce qui a été confirmé par de nombreuses études phytochimiques. Ces composés confèrent de nombreuses activités biologiques, dont les plus importantes sont : l'activité anti-oxydante, antibactérienne et anti-inflammatoire ...etc.



Métabolites secondaires du
genre *Centaurea*

III.1. Introduction

Les substances naturelles connaissent un intérêt croissant dans de nombreux domaines, ces dernières occupent un rôle central dans la recherche chimique durant des années et jusqu'à présent. Diverses pratiques ont été développées pour extraire les principes actifs des plantes. Le genre *Centaurea* de la famille des Asteracées est une source importante dans le règne végétal qui produit de nombreux produits naturels. Les espèces de ce genre sont réputées par l'accumulation des métabolites secondaires en particulier les flavonoïdes et les lactones sesquiterpéniques.

III.2. Métabolites secondaires les plus prédominantes du genre *Centaurea*

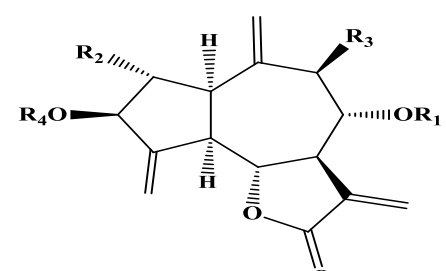
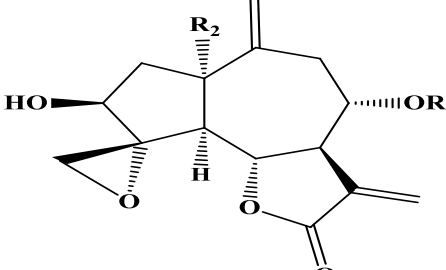
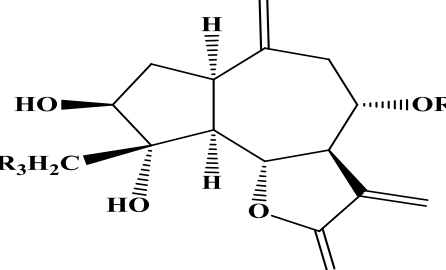
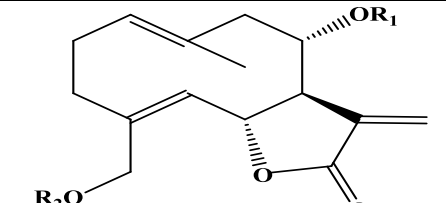
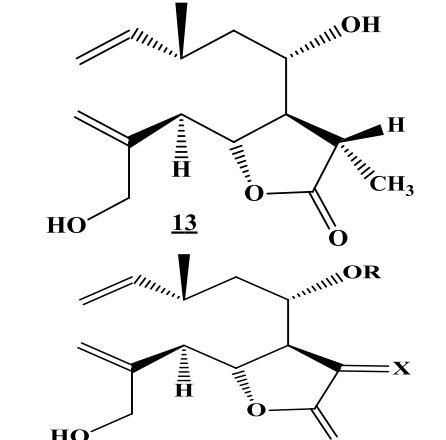
Le genre *Centaurea* a fait l'objet de nombreuses études phytochimiques, ces travaux ont permis l'isolement des composés acétyléniques (Bohlman *et al.*, 1973), quelques alcaloïdes (Shoeb *et al.*, 2007), des composés phénoliques (Seghiri *et al.*, 2006), ainsi que des lactones sesquiterpéniques (Saroglou *et al.*, 2005) et des flavonoïdes (Formisano *et al.*, 2012); qui sont les principaux métabolites secondaires de ces espèces

III.3. Lactones sesquiterpéniques du genre *Centaurea*

Le genre *Centaurea* est caractérisé par la présence des lactones sesquiterpéniques dont la majorité est de type guaianolide et germacranolide (Marco *et al.*, 2005; Çelik *et al.*, 2006) cependant des élémanolides, des eudesmanolides ainsi que des héliangolides y ont été isolés de plusieurs espèces de ce genre (Karamenderes *et al.*, 2007; Nacer *et al.*, 2012).

Les études bibliographiques sur le genre *Centaurea* du point de vu composition en lactones sesquiterpéniques ont montré la prédominance du squelette des guaianolides en premier lieu, les germacranolides en deuxième lieu, puis les élémanolides et anciennement les héliangolides. Les structures des lactones sesquiterpéniques les plus prédominantes dans le genre *Centaurea* sont représentées dans le tableau 6, notées de 1 à 15 (Ayad, 2013).

Tableau 6. Les structures des lactones sesquiterpéniques les plus prédominantes dans le genre *Centaurea*.

Nom du composé	Structures
<p>1 Cynaropicrine; R₁= 4'-hydroxyméthacrylate, R₂= R₃= R₄= H</p> <p>2 Déacylcynaropicrine; R₁= R₂= R₃= R₄= H</p> <p>3 Linichlorine B; R₁= (2'-OH- 4'-Cl) isobutyrate, R₂= R₃= R₄= H</p>	
<p>4 Répine ; R₁ = epoxyméthacrylate, R₂ = H</p> <p>5 Janérine ; R₁ = H, R₂ = H</p> <p>6 Acroptiline (Chlorohyssopifoline C) ; R₁= 2'-OH-4'-Cl) isobutyrate, R₂=H</p>	
<p>7 Centaurépensine; R₁ = S-(2'-β-OH-4'-Cl) isobutyrate, R₃ = Cl</p> <p>8 Chlorojanérine; R₁ = 4'-OH-méthacrylat, R₃ = Cl</p> <p>9 Cébelline D; R₁ = 4'-OH-tiglate, R₃ = Cl</p>	
<p>10 Salonitenolide ; R₁= R₂ = H.</p> <p>11 Cnicine ; R₁ = (1',2'-dihydroxyéthyle) acrylate, R₂ = H.</p> <p>12 Acétoxyenicine ; R₁ = (1'acétoxy-2'-hydroxyéthyle) acrylate, R₂ = H</p>	
<p>13 Mélitensine</p> <p>14 11β, 13-dihydromélitensine; R= H, X= CH2</p> <p>15 15-hydroxy-8α-(1',2'-dihydroxy-éthyle)-dehydromélitensine. R = (1',2'- dihydroxyéthyle) acrylate, X= CH2</p>	

III.4. Lactones sesquiterpéniques isolées de quelques espèces des centaurées

Le tableau 7 rapporte quelques exemples de lactones sesquiterpéniques isolées qui montre une fois de plus la richesse du genre *Centaurea* en ce type de composés.

Tableau 7. Quelques lactones sesquiterpéniques isolés des centaurées

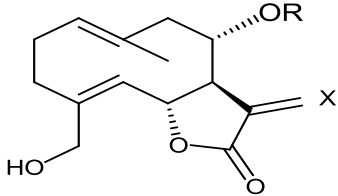
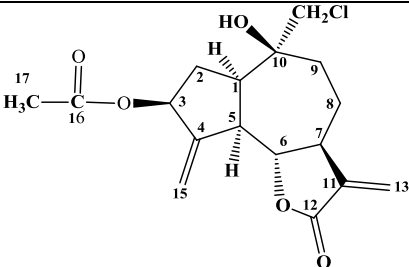
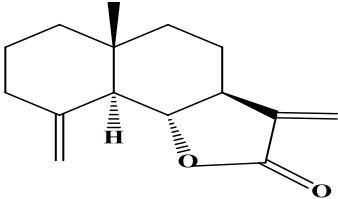
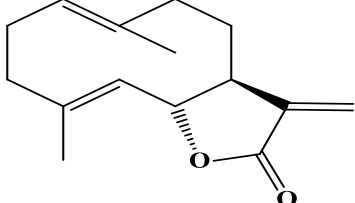
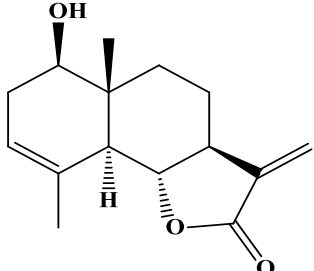
Espèce	Nom de composé	Structure	Réf
<i>Centaurea lippii</i>	La cnicine R= (1',2'-OH-Et) Acr X= CH ₂		(Mezache, 2002)
<i>Centaurea acaulis L.</i>	1) 14-chloro-10 β - hydroxy-10(14)- dihydrozaluzanine D		(Bentamene et al., 2005)
	2) β-cyclocostunolide		
	3) costunolide		
	4) santamarine		

Tableau 7. Quelques lactones sesquiterpéniques isolés des centaurées (Suite)

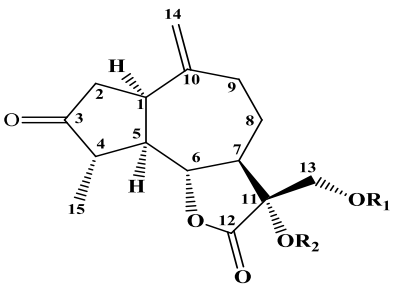
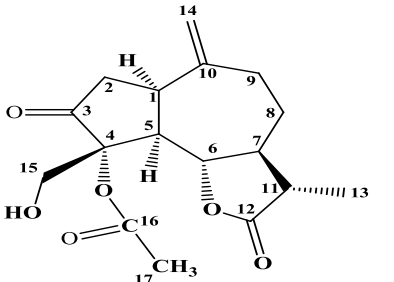
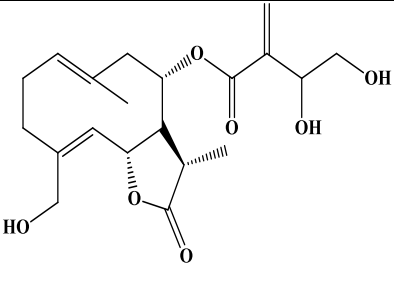
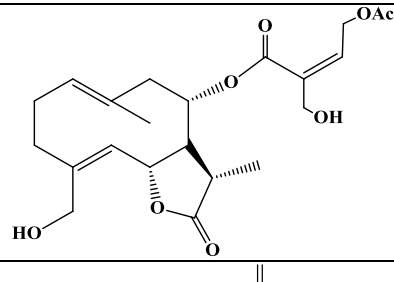
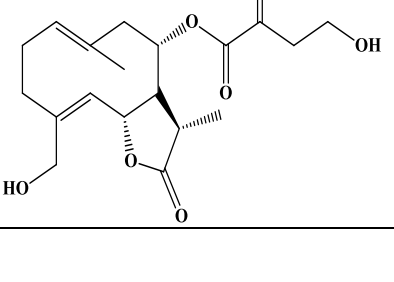
Espèce	Nom de composé	Structure	Réf
<i>Centaurea musimomum</i>	1) 13-acetoxy-11 α -hydroxy-3-oxo-1 α H, 4 β H, 5 α H, 6 β H, 7 α H-guaia-10(14)-en-6,12-olide	 <p>R₁ R₂ 1 Ac H 2 H H</p>	(Medjroubi <i>et al.</i> , 1997)
	2) 13,11 α -dihydroxy-3oxo-1 α H, 4 β H, 5 α H, 6 β H, 7 α H-guaia-10(14)-en-6,12-olide		(González-Platas <i>et al.</i> , 1999)
	3) 3-oxo-4 α -acétoxy-15-hydroxy-1 α H, 5 α H, 6 β H, 7 α H, 11 β H-guai-10(14)-ene-6,12-olide		(González-Platas <i>et al.</i> , 1999)
<i>Centaurea pullata</i>	1) 11 β ,13- dihydro-ncicine		(Benayache <i>et al.</i> , 1992)
	2) 8 α -O-(4-acétoxy-5-hydroxy-angeloyl)- 11 β , 13-dihydrocnicine		(Djeddi <i>et al.</i> , 2007)
<i>Centaurea nicaensise</i>	1) 11 β ,13-dihydroxycnicine		(Medjroubi <i>et al.</i> , 2003)

Tableau 7. Quelques lactones sesquiterpéniques isolés des centaurées (Suite)

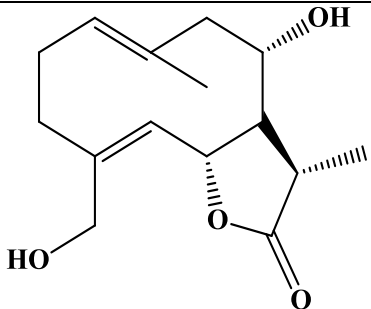
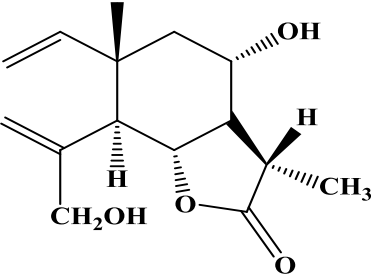
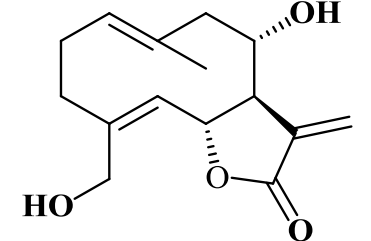
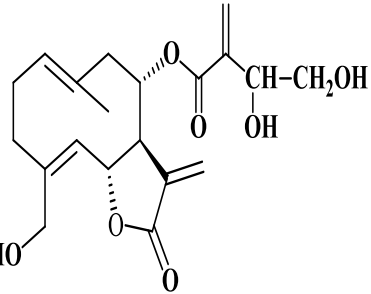
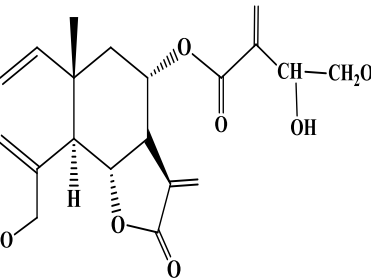
Espèce	Nom de composé	Structure	Réf
<i>Centaurea nicaensis</i>	2) 11 β , 13-dihydrosalonitenolide		(Medjroubi <i>et al.</i> , 2003)
	3) Melitensine		
<i>Centaurea aspera</i>	11 β , 13-dihydrosalonitenolide		(Marco <i>et al.</i> , 2005)
<i>Centaurea parviflora</i>	1)- La cnicine		(Belkacem <i>et al.</i> , 2014)
	2)- 5H α , 6H β , 7H α -15-hydroxy-8 α -(1',2'-dihydroxyethyl-acryloxy)-elema-1(2),3(4),11(13)-trien 6,12-olide		

Tableau 7. Quelques lactones sesquiterpéniques isolés des centaurées (Suite)

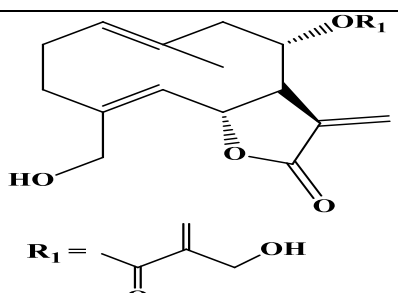
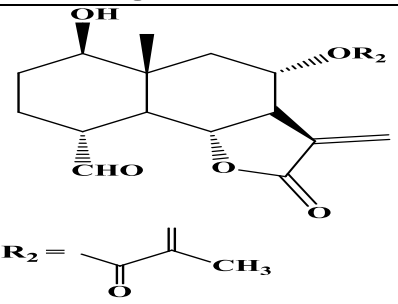
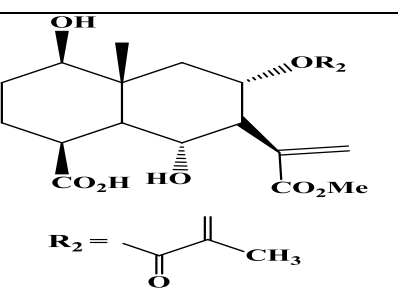
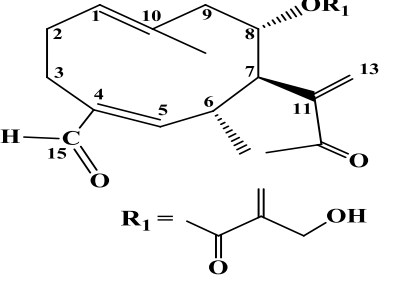
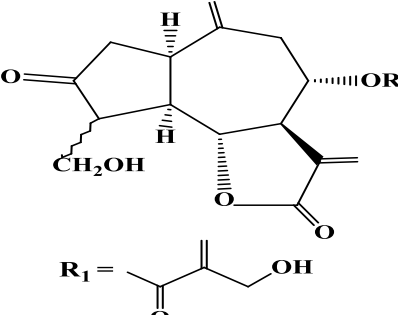
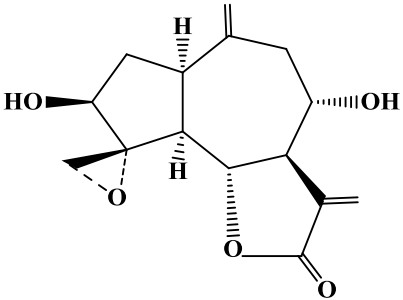
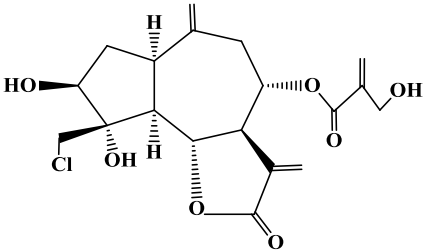
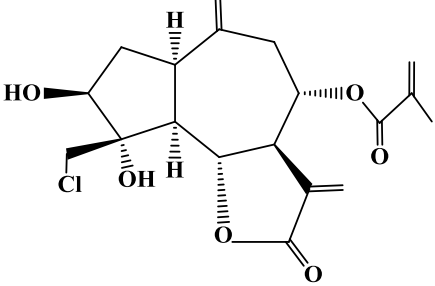
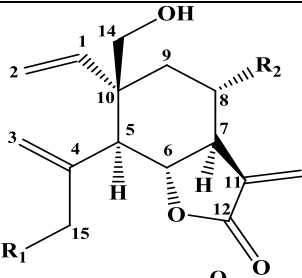
Espèce	Nom de composé	Structure	Réf
<i>Centaurea tweediei</i>	1) Onopordopicrin	 <p>$R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$</p>	(Fortuna <i>et al.</i> , 2001)
	2) 1-Hydroxy-8-methacryloxy-15-oxo-6,12-olide (2)	 <p>$R_2 = \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$</p>	
	3) Méthyl 1,6-dihydroxy-8-methacryloxy-11(13)-en-15-oic acid-12-oate (3)	 <p>$R_2 = \text{CH}_2\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$</p>	
	4) 8-(4'-Hydroxymethacryloxy)-15-oxohelianga-1(10), 4, 11 (13)-trien-6, 12-olide (4).	 <p>$R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$</p>	
	5) 15-Hydroxy-8-(4'-hydroxymethacryloxy) - 10 (14), 11 (13)-guaiadien-6,12-olide (5).	 <p>$R_1 = \text{CH}_2\text{CH}(\text{OH})\text{C}(\text{CH}_3)=\text{CH}-$</p>	

Tableau 7. Quelques lactones sesquiterpéniques isolés des centaurées (Suite)

Espèce	Nom de composé	Structure	Réf
<p><i>Centaurea hermannii</i></p>	<p>1) Janérine</p>		
	<p>2) Chlorojanérine</p>		
	<p>3) 19-désoxy chlorojanérine</p>		
<p><i>Centaurea hierapolitana</i></p>	<p>1) Hsierapolitanin A 2) Hierapolitanin B</p>	 <p>1) R₁ = OH R₂ = O-C(=O)-CH=CH-CH₃</p> <p>2) R₁ = O-C(=O)-CH₃ R₂ = O-C(=O)-CH=CH-OH</p>	<p>(Karamenderes <i>et al.</i>, 2007)</p>

III.5. Les flavonoïdes du genre *Centaurea*

Les flavonoïdes font partie de la classe des polyphénols, ces derniers occupent un rôle central dans la recherche chimique durant des années et jusqu'à présent. En effet, on rencontre plus de 2000 publications annuelles contenant "flavonoïdes" comme mot clé. (Middleton *et al.*, 2000 ; Havsteen, 2002).

Des études phytochimiques effectuées sur le genre *Centaurea* ont montré la richesse de ce dernier en flavonoïdes (Akkal *et al.*, 2007), la majorité de ces flavonoïdes est de type flavone et flavonols. Le tableau 8 regroupe quelques structures de flavonoïdes prédominants du genre *Centaurea*.

Tableau 8. Les structures de quelques flavonoïdes les plus prédominantes dans le genre *Centaurea*.

	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	Structure
Apigénine	H	H	H	OH	<p>The diagram shows the general structure of a flavone. It consists of a chromone core (a benzene ring fused to a pyrone ring). The A-ring (left) has a hydroxyl group at position 5 and a substituent R₂ at position 7. The C-ring (right) has a substituent R₁ at position 2 and a carbonyl group at position 4. The B-ring (right) is attached at position 3 and has substituents R₃ and R₄ at positions 3' and 4' respectively. The pyrone ring has an oxygen atom at position 1 and a carbonyl group at position 4.</p>
Hispiduline	H	OMe	H	OH	
Jaceosidine	H	OMe	OMe	OH	
Quercétine	OH	H	OH	OH	
Kaempférol	OH	H	H	OH	
Centaureidine	OMe	OMe	OH	OMe	

III.6. Les flavonoïdes isolés de quelques espèces de *centaurea*

Les tableaux suivants présentent les flavonoïdes isolés de quelques espèces du genre *Centaurea*.

✚ *Centaurea incana* (Akkal et al., 1997)

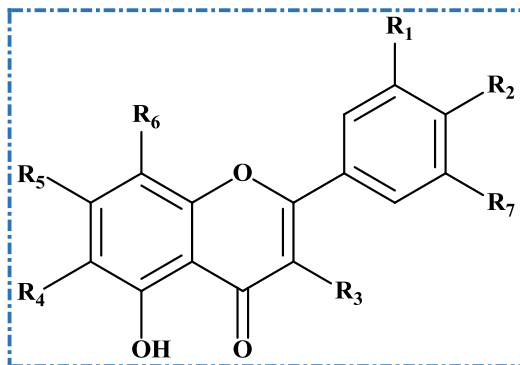


Tableau 9. Quelques composés isolés de *Centaurea incana*

Composé isolé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
7- <i>O</i> -glucosyl laricitrine	OMe	OH	OH	H	O-glu	H	H
6- méthoxy apigénine	H	OH	H	OMe	OH	H	H
6- méthoxy quercétine	OH	OH	OH	OMe	OH	H	H
6,8- di- <i>C</i> -glucosyl apigénine	H	OH	H	Glu	OH	Glu	H

✚ *Centaurea calcitrapa* (Bencherait, 1989 ; Kitouni, 2007)

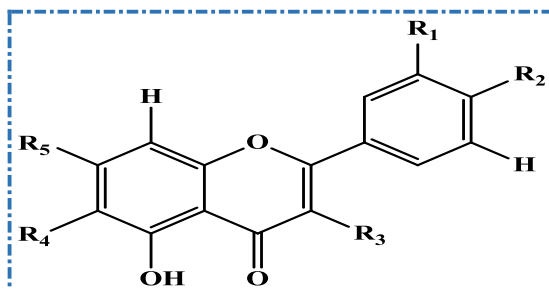


Tableau 10. Quelques composés isolés de *Centaurea calcitrapa*

Composé isolé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Hispiduline	H	OH	H	OMe	OH
3- <i>O</i> -rutinosylkaempférol	H	OH	O-rutin	H	OH
7- <i>O</i> -glucosyl 6-méthoxykaempférol	H	OH	OH	OMe	O-glu
3- <i>O</i> -glucosylquercétine	OH	OH	O-glu	H	OH

✚ *Centaurea parviflora* (Boubekri, 2003)

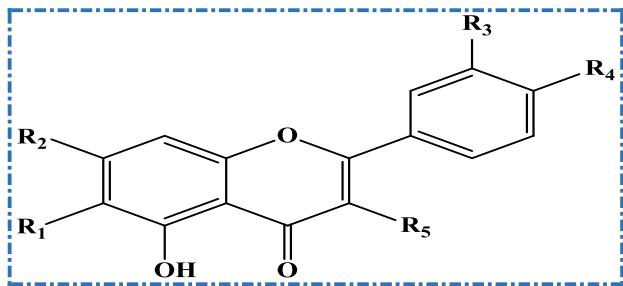


Tableau 11. Quelques composés isolés de *Centaurea parviflora*

Composé isolé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
5,3'- dihydroxy 6, 7,4'-triméthoxy flavone (Eupatorin)	OMe	OMe	OH	OMe	H
5,7 -dihydroxy 6,3',4'-triméthoxy flavone (Eupatilin)	OMe	OH	OMe	OMe	H
5, 7,4'-trihydroxy 6,3'-diméthoxy flavone (Jaceosidin)	OMe	OH	OMe	OH	H

✚ *Centaurea lippii* (Mezache et al., 2010)

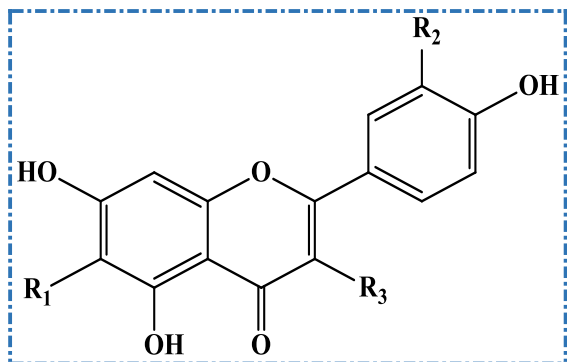


Tableau 12. Quelques composés isolés de *Centaurea lippii*

Composé isolé	R ₁	R ₂	R ₃
6-C-glucosyl apigénine	Glu	H	H
3-O-glucosyl quercétine	H	OH	O-glu
3-O-rutinosyl kaempférol	H	H	O-rutin

✚ *Centaurea acaulis* L. (Bicha, 2010)

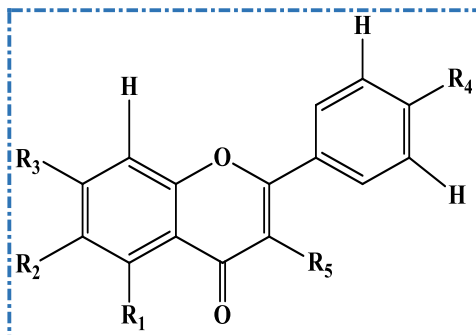


Tableau 13. Quelques composés isolés de *Centaurea acaulis* L.

Composé isolé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
6-méthoxyisoprato	H	OMe	OMe	OH	H
Hispiduline	OH	OMe	OH	OH	H
Ermanine	OH	H	OH	OMe	OMe

✚ *Centaurea africana* (Seghiri *et al.*, 2006)

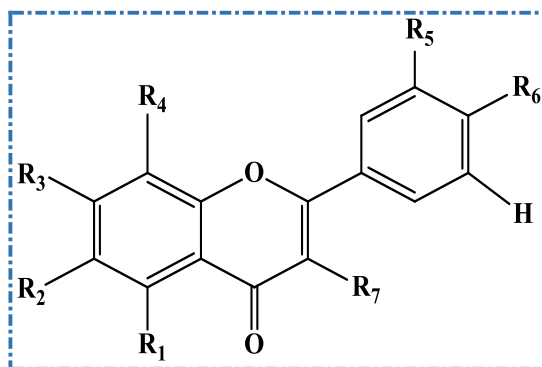
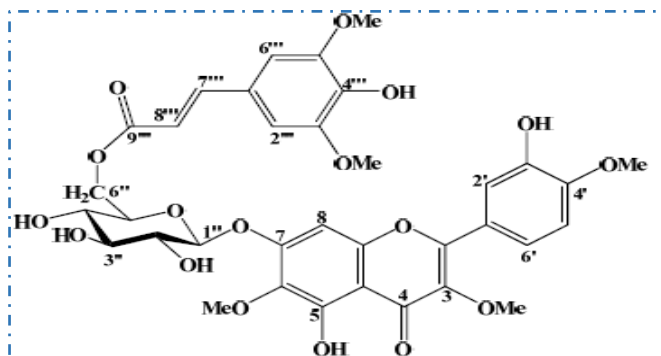


Tableau 14. Quelques composés isolés de *Centaurea africana*

Composé isolé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅	R ₆	R ₇
5, 7,3'-trihydroxy 6, 3,4'-triméthoxyflavone (Centaureidine)	OH	OMe	OH	H	OH	OMe	OMe
7-O-β-D-glucopyranosyl centaureidine	OH	OMe	O-glu	H	OH	OMe	OMe
5, 7,8-trihydroxy-3'-O-rhamnosylflavone	OH	H	OH	OH	O-rha	H	H
7-(6''-sinapyl-O-β-D-glucopyranosyle) (Algérianine)	OH	OMe	O-glu-OR	H	OH	OMe	OMe

Algerianine



✚ *Centaurea aspera* (Ferreres et Tomas, 1980; Picher, 1984)

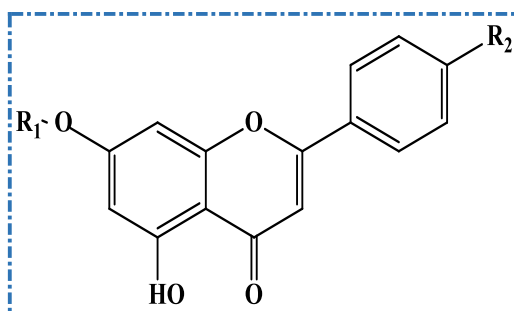


Tableau 15. Quelques composés isolés de *Centaurea aspera*

Composé isolé	R ₁	R ₂
Acacétine 6-méthyléther	H	OH
Apigénine		
Apigénine-7-O-éthylglucuronide	ethylglur	OH
Apigénine 7-O-glucuronide	glur	OH

✚ *Centaurea cyanus* (Asen et Horowitz, 1974; Tamura *et al.*, 1983; Ali *et al.*, 1987; Takeda *et al.*, 2005)

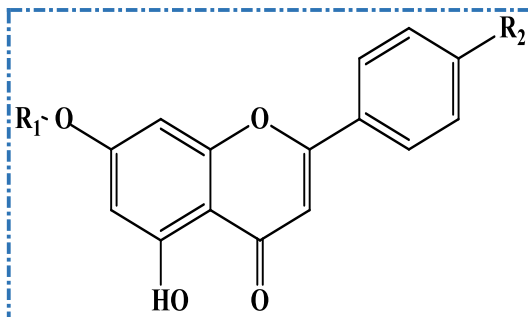


Tableau 16. Quelques composés isolés de *Centaurea cyanus*

Composé isolé	R ₁	R ₂
Apigénine-4'-O-β-D-glucoside-7-O-β-D-glucuronide	glur	O-glc
Apigénine-4'-O-glucuronide	H	O-glc
Apigénine 4'-O-(6-O-malonyl-β-D-glucoside) 7-O-β-D-glucuronide	glur	6-mal-glc
Apigénine 4'-O (6-O-malonyl-8-glucoside) 7-O-glucuronide	glur	6-O-malonyl-8-glc

✚ *Centaurea montana* (Gonnet, 1996)

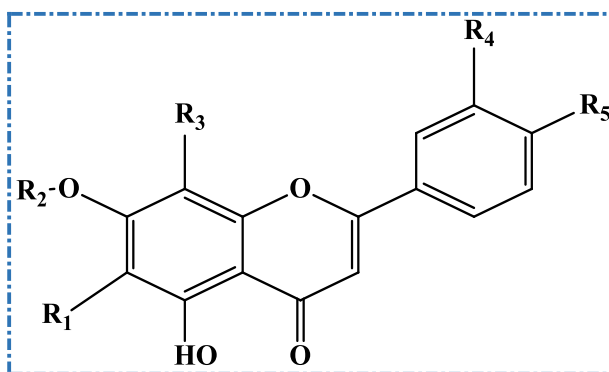


Tableau 17. Quelques composés isolés de *Centaurea montana*

Composé isolé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄	R ₅
Apigénine 6-C-glucoside	O-glc	H	H	H	OH
Chrysoeriol 6-C-glucoside (Isoscoparine)	C-glc	H	H	OMe	OH
Isoorientine	C-glc	H	H	OH	OH
Isoscoparine	C-glc	H	H	OMe	OH

✚ *Centaurea furfuracea* (Akkal *et al.*, 1999)

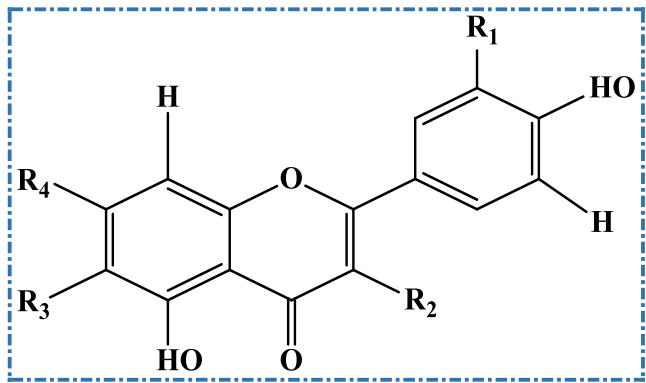


Tableau 18. Quelques composés isolés de *Centaurea furfuracea*

Composé isolé	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
Apigénine	H	H	H	OH
Hispiduline	H	H	MOe	OH
Cirsimaritine	H	H	MOe	OMe
3-méthyl kaempférol	H	Me	H	OH

III.7. Activités biologiques des lactones sesquiterpéniques et flavonoïdes

Aux cours de ces dernières décennies, l’investigation biologique des extraits et des constituants chimiques des espèces du genre *Centaurea*, a montré que ces derniers possèdent diverses activités biologiques. D’une part les lactones sesquiterpéniques, molécules naturelles également appelées substances amères sont très intéressantes dans le domaine biologique et pharmacologique. Ces substances présentent des propriétés cytotoxique et antitumorale (Ysrael *et Groft*, 1990; Quintero *et al.*, 1999), anti-inflammatoire (Zidron *et al.*, 1999; Cho *et al.*, 2000), antifongique (Maoz *et al.*, 1999; Wedge *et al.*, 2000), antimigraineuse (Groenewegen *et al.*, 1986), antioxydante (Kubo *et al.*, 1996), cytoprotectrice gastrique (Giordano *et al.*, 1992). L’activité des lactones sesquiterpéniques est liée à la présence du groupement α méthylène-γ-lactone (Hladoń *et al.*, 1975), cette fonction est responsable des activités antibactériennes, cytotoxique et anti-inflammatoire. Le tableau 9 présente les activités biologiques de quelques lactones sesquiterpéniques.

Tableau 19. Activités biologiques de quelques lactones sesquiterpénique

Lactones sesquiterpènes	Activités biologiques	Références
Cnicine	Cytotoxique	(Mezache, 2002)
Onopordopicrine	Cytotoxique, antifongique, antibactérienne	(Lonergan <i>et al.</i>,1992)
Salonitenolide	Cytotoxique	(Shoeb <i>et al.</i>, 2007)
Melitensine	Antibactériennes et antifongiques	(Djeddi <i>et al.</i>, 2008)
Costunolide	Antioxydante, anti-inflammatoire, antimicrobien, antiallergique, remodelage osseux, neuroprotecteur, stimulant la pousse des cheveux, anticancéreux et antidiabétique	(Kim et Choi, 2019)
Santamarine	Anticancéreux, antibactérien, anti-inflammatoire	(Jalal <i>et al.</i>, 2020)

D'autre part, les propriétés des flavonoïdes sont largement étudiées dans le domaine médical où on leur reconnaît des activités antioxydante (**Kubacey, 2012; Labeled, 2012**), antiulcéreux, antiallergique, anti-inflammatoire (**Hope, 1983 ; Middleton, 1994; Kubacey, 2012**), anti-tumorale, antivirale (**Aliouche, 2019**), antispasmodique, cytotoxique, anticarcinogène (**Bulut, 2019**), et antidépressive (**Butterweck, 2000**). Le tableau 20 rapporte les activités biologiques de quelques flavonoïdes.

Tableau 20. Activités biologiques de quelques flavonoïdes.

Flavonoïdes	Activités biologiques	Références
Quercétine	Anti-inflammatoires, antispasmodique, anti-ulcère, analgésique, antidiabétique, anticancer, antithérogénique.	(Van Hoof <i>et al.</i> , 1984)
Kaempférol	Anti-ulcère, antispasmodique, anticancer	(Giulia Dicarolo, 1999)
Apigénine	Anti-inflammatoires, antispasmodique.	(Brasseur, 1989)
Hypolaetin-8-β-D-glucoside	Anti-inflammatoires	(Emin <i>et al.</i> , 1994)
Flavone	Anti-ulcère, antispasmodique.	

III.8. Conclusion

L'étude bibliographique réalisée sur la composition chimique des espèces du genre *Centaurea*, confirme bien la richesse de ce dernier en métabolites secondaires de types lactone sesquiterpénique et flavonoïde qui sont bien connues pour leur grande importance en activités biologiques.



Conclusion générale



Conclusion générale

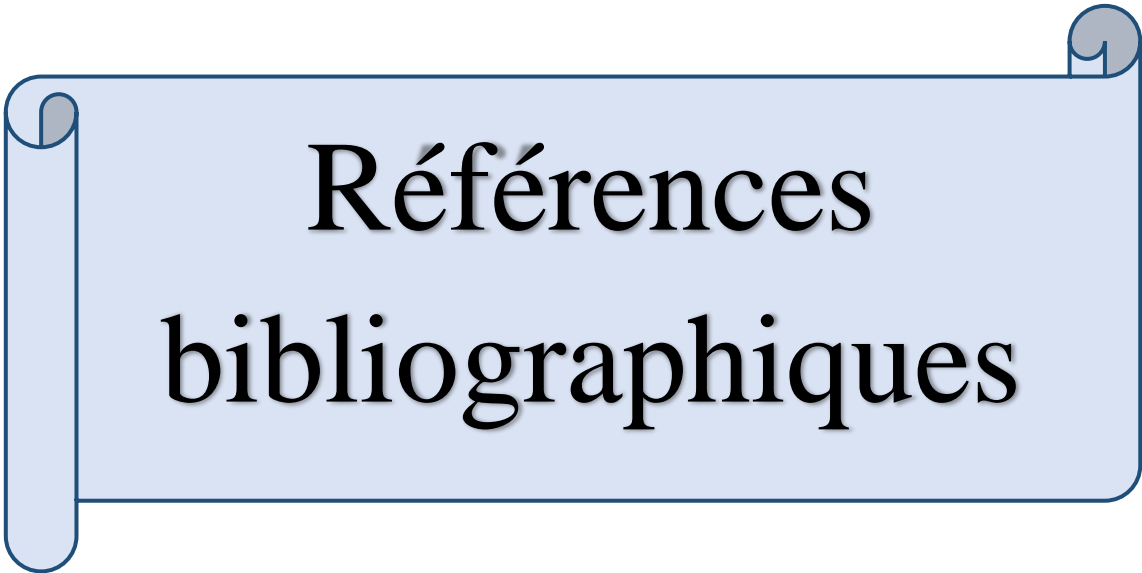
*L'*évaluation des plantes médicinales pour leurs activités biologiques a augmentée considérablement dans le monde. Preuve que les molécules isolées à partir de ces plantes sont certainement intéressantes pour être utilisées comme thérapie alternative ou comme modèle pour la synthèse de nouvelles substances.

*N*otre travail consiste à réaliser une étude bibliographique d'une part sur la famille des Astéracées qui est la plus grande famille des angiospermes et la plus importante en nombre d'espèces (**Funk et al., 2009**), et d'autre part sur la composition chimique et les intérêts biologiques du genre *Centaurea* l'un des plus importants genres de cette famille.

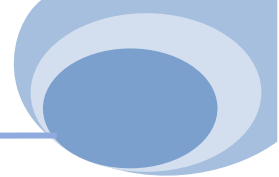
*L*es études phytochimiques réalisées sur les espèces de ce genre confirment bien sa richesse en métabolites secondaires bioactifs, notamment les flavonoïdes de type flavone et flavonols (**Formisano et al., 2012**) et les actones sesquiterpéniques de type germacranolides, guaianolides et élémanolide (**Marco et al., 2005; Çelik et al., 2006**) qui sont bien connues pour leur grande importance en activités biologiques. Ces substances sont considérées comme des marqueurs chimiotaxonomiques du genre *Centaurea*.

*C*ette bibliographie pourra constituer une base pour la recherche pratique des composés bioactifs et des études complémentaires sont nécessaires pour évaluer d'autres activités biologiques.

*E*nfin nous espérons que ce travail constitue une modeste contribution dans la mise en valeur de la flore algérienne qui reste à explorer.



Références
bibliographiques



A

Abbayes, H. Des., Chadefaud, M., De Ferre, Y., Feldmann, J., Gaussen, H., Grasse, P. P., Leredde, M. C., Ozenda, P., & Prevost, A. R. (1963). Botanique : anatomie, cycles évolutifs, systématique. Précis de Sciences Biologiques publiés sous la direction de P. P. Grassé. Edition Masson et Cie. Paris. p1039.

Adda, J., & Dumont, J. P. (1974). Les substances responsables de l'arôme de fromage à pâte molle. *Le Lait*. 54: 531-532.

Agostini-costa, T. S., Vieira, R. F., Bizzo, H. R., Silveira, D., & Gimenes, M. A. (n.d.). (2012). Secondary Metabolites, Chromatography and Its Applications, Dr. Sasikumar Dhanarasu (Ed.) InTech, Available from : <http://www.intechopen.com/books/chromatography-and-itsapplications/secondary-metabolites>.

Ahmed, Z. F., Rimpler, H., Hamouda, F. M., Rizk, A. M., & Ismail, S. I. (1971). *Planta Med.*, 19-3, 264-269.

Akkal, S., Benayache, F., Benayache, S., & Jay, M. (1997). *Biochemical Systematics and Ecology*, 25, 361.

Akkal, S., Benayache, F., Benayache, S., & Jay, M. (1997). Flavonoids from *Centaurea incana*, *Biochemical systematics and Ecology*, 4, 361.

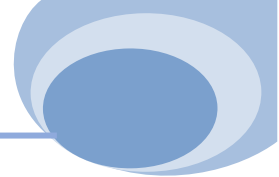
Akkal, S., Benayache, F., Benayache, S., Medjroubi, K., Jay, M., Tillequin, F., & Seguin, E. (1999). New flavone glycoside from, *Centaurea furfuracea*, *Fitoterapia*, 70(4), 368-370.

Akkal, S., Benayache, F., Medjroubi, K., & Tillequin, F. (2007). Flavonol glycosides from *Centaurea furfuracea* antiplasmodial and cytotoxic activities. *Chemistry of Natural Compounds*, 43(3), 319-320.

Ali, Y. E., Omar. A. A., Sarg.T.M, & Slatkin. D. J. (1987). *Planta Med.*, 53(5), 503- 504.

Alignan, M. (2006). Phoma du Tournesol : déterminisme de la tolérance de l'hôte à la maladie, Toulouse. Thèse de doctorat. France.

Aliouche, L., Mosset, P., León, F., & Benayache, F. (2019). Chemical compounds and



antioxidant activity of *Centaurea solstitialis ssp. schouwii* (DC.) Q. et S. (Asteraceae). *Current Bioactive Compounds*.

Allen, K. G., D. V. Banthorpe, & B. V. Charlwood. (1977). Metabolic pools associated with monoterpenes biosynthesis in higher plants. *Phytochemistry*. 16: 79-83.

Aref, M. & Heded, M. (2015). Contribution à l'étude phytochimique, les activités biologiques (Antioxydante et Antibactérienne) d'une plante médicinale *Cleome arabica* L (Région d'Oued Souf). MEMOIRE de Master Académique: Biochimie Appliquée .El-oued: Université Echahid Hamma Lakhdar. Algérie. page :17.

Arimboor, R., Kumar, K. S., & Arumughan, C. (2008). *Simultaneous estimation of phenolic acids in sea buckthorn e rhamnoides) using RP-HPLC with DAD.* 47 : 31–38.

Asen, S., & Horowitz, R. M. (1974). Apigenin 4'-O-β-d-glucoside 7-O-β-d - glucuronide: The copigment in the blue pigment of *Centaurea cyanus*. *Phytochemistry.*, 13(7), 1219-1223.

Ayad, R. (2013). Thèse doctorat. Université de Constantine 1.

B

Badiaga, M. (2011). Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea Latifolia* Smith une plante médicinale africaine récoltée au Mali, thèse de doctorat, université de Bamako.10 p.

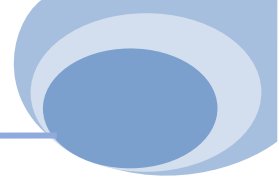
Bakkali, F., Averbeck, S., Averbeck, D., & Idaomar, M. (2008). Biological effects of essential oils – A review. *Food and Chemical Toxicology*. 46(2): 466-475.

Barkely, TM., Brouillet, L., & Strother, JL. (2006). *Flora of North America-Asteraceae.*19 : 3-69.

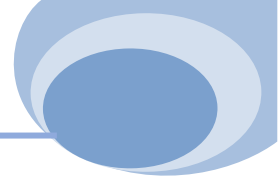
Barnes, J., Anderson, L.A., & Phillipson, J.D. (2007). *Herbal Medicine.* 3ème Edition, Pharmaceutical Press, London,102-194.

Belbache, H., (2007), Thèse de magister, Université Mentouri Constantine1.

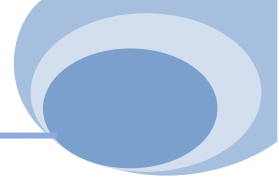
Belkacem, S., Belbache, H., Boubekri, C., Mosset, P., Rached-, O., Marchioni, E.,



- Benayache, S., & Benayache, F. (2014).** Research Journal of Pharmaceutical , Biological and Chemical Sciences Chemical Constituents from *Centaurea parviflora* Desf . *RJPBCS*, 5(3), 1275–1279.
- Benaissa, O. (2011).** Etude des métabolismes terpénique et flavonique d'espèces de la famille des composées, genres *Chrysanthemum* et *Rhantherium*. Activité Biologique, Thèse Doctorat, université Mentouri Constantine. 63p
- Benayache, F., Benayache, S., Medjroubi, K., Massiott, G., Aclinou, P., Drodz, B., & Nowaks, G. (1992).** Sesquiterpene lactones from *Centaurea pullata*. *Phytochemistry*, 31(12), 4359–4360.
- Bencherait, R. (1989).** Thèse de Magister, Constantine1.
- Bentamene, A. (2005).** Thèse de doctorat, Université Mentouri Constantine1.
- Bérubé-Gagnon, J. (2006).** Isolation et identification de composés antibiotiques des écorces de *Picea mariana*. Mémoire de la maîtrise en ressources renouvelables. Université du Québec à Chicoutimi.
- Bezzaz, N. (2014).** Détermination structurale des métabolites secondaires et extraction des huiles essentielles de *Mentha rotundifolia*, Université de M'SILA.
- Bicha, S. (2010),** Thèse de Doctorat, Université de Constantine1.
- Bohlman, F., Burkhardt, T., Zbero, C., (1973).** *Naturally occurring Acetylenes* , Academic Press, London,547p.
- Booth, N.L., Dejan, N., Richard, B., Stoci, E. (2004).** New lanthanide complexes of 4 methy17 hydroxy coumarin and their pharmacological activity. *Clinical Pharmacology and Therapeutics*, 50 : 120-123.
- Boubekri, C. (2003).** Thèse de Magister, Constantine1.
- Boudjouref, M. (2011).** Etude de l'activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits d'*Artemisia campestris* L. *Mémoire Pour l'obtention du diplôme de Magister En Biochimie. Université Ferhat Abbes, Sétif.*



- Boutaghane, N. (2013).** Etude phytochimique et pharmacologique de plantes médicinales Algériennes *Genista uliginosa* Spach (Fabaceae) et *Chrysanthemum macrocarpum* (Asteraceae), Université de CONSTANTIN 1.
- Boutiti, A. (2006).** Etude phytochimique de l'espèce *Globularia alypum* L., Université Mentouri CONSTANTINE.
- Brasseur, T. (1989).** Anti-inflammatory properties in flavonoids. *J. Pharm. Belg.*, 44, 235-241.
- Bremer, K. (1994).** Asteraceae, Cladistics & classification. Portland. OR: Timber Press.
- Bruneton, J. (1999).** Pharmiognosie, phytochimie, plantes médicinales, 2^{ème} édition, Paris, Ed : médicales internationales, Tec et Doc Lavoisier, p11-20.
- Bruneton, J. (1999).** Plantes toxiques. Végétaux dangereux pour l'homme et les animaux. 2^{ème} Édition ; EDITIONS TEC & DOC Paris. (2) :153.
- Bruneton, J. (1993).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Technique et documentation Lavoisier, Paris, 915 p.
- Bruneton, J. (2008).** Pharmacognosie, Phytochimie, Plante médicinales. Lavoisier Technique & Documentation, 3^{ème} éd., Paris, pp. 1120.
- Bruneton, J. (2009).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 4^{ème} Edition, lavoisier. Paris.
- Bruno, M. & Herz, W. (1988).** Sesquiterpene lactones and Flavonoids from *Centaurea cineraria* Subsp. *Umbrosa*, *Phytochemistry*, 27, 1873-1875.
- Bruno, M., Maggio, A., Paternostro, M.P., Rosselli, S., Arnold, N.A. and Herz, W. (2001).** Sesquiterpene lactones and other constituents from three *Cardueae* from Cyprus. *Biochemical Systematics and Ecology*, 29, 433-435.
- Bulut, F., Demirtas, I., Koldaş, S., & Oke-Altuntas, F. (2019).** The cytotoxicity and antioxidant activity analysis of the isolated constituents and extracts from endemic *Centaurea derderiifolia*, *Natural Product Research*.
- Butterweck, V., Jurgenliemk, G., Nahrstedt, A., & Winterhoff, H. (2000).** Flavonoids from *Hypericum perforatum* show antidepressant activity in the forced swimming test, *Planta*



Med, 66, 3–6.

Bylka, W., Matlawska, I., & Pilewski, N.A. (2004). Natural Flavonoids as Antimicrobial Agents; the Journal of the American Nutraceutical Association(JANA), Vol 7,No 2.

C

Çelik, S., Rosselli, S., Maggio, A. M., Raccuglia, R. A., Uysal, I., Kisiel, W., Michalska, K., & Bruno, M. (2006). Guaianolides and lignans from the aerial parts of *Centaurea ptosimopappa*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 34(4), 349–352.

Chemat, F. (2011). Eco-extraction du végétal procédés innovants et solvants alternatifs.

Dunod, Paris.

Cho, J. Y., Baik, K. U., Jung, J. H. & Park, M. H. (2000). In vitro anti-inflammatory effects of cynaropicrin, sesquiterpene lactones, from *Saussura lappa*, *Pharmacology*, 398(3), 399-407.

Chritensen, L. P. & Lam, J. (1991). *Phytochemistry*, 30, 2663.

Crète, P. (1965). Précis de botanique. Masson, Paris, édition 2 ; 429.

Curini, M., Epifano, F., Maltese, F., Marcotullio, M. C., Tubaro, A., Altinier, G., Gonzales, S. P., & Rodriguez, J. C. (2004). Synthesis and anti-inflammatory activity of natural and semisynthetic geranyloxycoumarins. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 14(9), 2241–2243.

Cyril, T. (2001). Étude des métabolismes primaires et secondaires de racines transformées de *Catharanthus Roseusen*, vue du développement d'un modèle cinétique, université de Montréal. 28p.

D

Decloitre, F. (1993). Impact des facteurs alimentaires sur les mécanismes de la cancérogénèse, bases d'une prévention des cancers par l'alimentation, *Cahiers de Nutrition et de diététique*, 28 (2), p85-95.



Deina, M., Rosa, A., Casu, V., Cottiglia, F., & Bonsignore, L. (2003). Natural product: their chemistry and biological significance. *Journal of the American Oil Chemistry Society*. 80 :65-70.

Djeddi, S., Karioti, A., Sokovic, M., & Skaltsa, H. (2008). A novel sesquiterpene lactone from *Centaurea pullata* : Structure elucidation , antimicrobial activity , and prediction of pharmacokinetic properties. *Bioorganic & Medicinal Chemistry* 16, 16, 3725–3731.

Donatien, K. (2009). Enquete ethnobotanique de six plantes médicinales Malliennes – Extraction Identification d’alcaloïdes –Caractérisation, Quantification de polyphénols : Etude de leur Activité Antioxydant. Thèse de doctorat : Chimie organique. Université Paul Verlaine de METZ–UPV-M. France. Page: 24,65.

Dong, M.W. (2006). Modern HPLC for practicing scientists. 1ère éd. Wiley, 304 pages

Dupont, F., & Guignard, JL. (2007). Botanique Systématique moléculaire. 14ème édition révisée. Elsevier Masson SAS. (14) : 249-257.

E

Ekin, Z. (2005). Resurgence of Safflower (*Carthamus tinctorius* L.) Utilization: A Global View. *Journal of Agronomy*.4(2) :83-87.

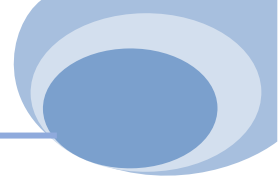
Edenharder, R., & Grünhage, D. (2003). Free radical scavenging abilities of flavonoids as electrophoretic–electrospray ionisation mass spectrometric analysis of selected alkaloid groups Review *Journal of Chromatography A*, 967, 85–113.

Emin, J.A., Oliveira, A.B., & Lapa, A.J. (1994). Pharmacological Evaluation of the anti-Inflammatory activity of a Citrus Bioflavonoids, Hesperidin, and the isoflavonoids Durtin and Claussequinone in rats and mice, *J. Pharm. Pharmacol.*, 46, 118-122.

Erlund. (2004). Plantes médicinales et aromatique., *Nut. Res.* p24, 851-74.

Esra, K. A., Reyhan, A., Fatma, E., & Erdem,Y. (2009). *Journal of Ethnopharmacology*, 122, 210–215.

F



Fabre, A.J. (1956). Société internationale d'histoire.

Ferrerres, F., et Tomas, F. (1980). flavonoids of the *Centaurea aspera* (Compositae), *Bull. Liaison-Groupe polyphenol*, (9) :294-301.

Filleul, E. (2019). Les Astéracées : description botanique, biologique et étude de plantes médicinales et toxique, Université de limoges.

Font Quer, P. (1995). Plantas Medicinales. El Dioscorides Renovado. Editorial Labor SA, 851.

Formisano, C., Rigano, D., Senatore, F., Bancheva, S., Maggio, A., Rosselli, S. & Bruno, M. (2012). Flavonoids in subtribe Centaureinae (Cass.) Dumort. (Tribe Cardueae, Asteraceae) : Distribution and ¹³C-NMR spectral data. *Chemistry & Biodiversity*. 9, 2096-2158.

Fortuna, A., de Riscalca, E., Catalan, C. A., Gedris, T. E., & Herz, W. (2001). Sesquiterpene lactones from *Centaurea tweediei*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 29, 967–971.

Fouché J.G., Marquet, A., & Hambuckers A. (2000). Les plantes medicinales de la plante au médicament observation du monde des plantes ; sart-Tilman, B77.B-4000 Liège.

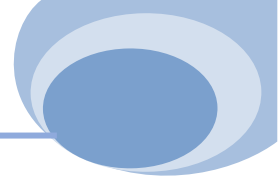
Funk, VA., Susanna, A., Stuessy, TF., & Robinson, HE. (2009). Classification of Compositae. In: Funk VA, Susanna A, Stuessy TF, Bayer RJ. Systematics, Evolution, and Biogeography of Compositae. International Association for Plant Taxonomy, Vienna, 171–189.

G

Gausсен, H., & Leroy, F. (1982). Précis de botanique (végétaux supérieurs) ; France ; 2éme éd.424-426 ; p592

Ghasemzadeh, A. & Ghasemzadeh, N. (2011). *Flavonoids and phenolicacids:Role and biochemicalactivity in plants and human. Journal of Medicinal Plants Research.*5(31) : 6697-6703.

Giordano, O. S., Pestchanklr, M. J., Gurreiro, E., Saad, J. R., Enriz, R. D., Rodriguez, A. M., Jauregui, E. A., Guzman, J., Maria, A. O. & Wendel, G. H. (1992). Structure-Activity relationship in the gastric cytoprotective effect of several Sesquiterpene lactones, *J. Med. Chem.*, 35, 2452-2458.



Giulia Dicarlo, N. (1999). Life Sciences, Vol 65, No.4, PP.337-353.

Goleniowski, M., Bonfil, M., Cusido, R., & Palazón, J. (2013). Phenolic Acids. Natural Products. Springer, Berlin, Heidelberg. 1951-73. https://doi.org/10.1007/978-3-642-22144-6_64.

Gonnet, J. F. (1996). Flavonoid Glycoside Variations in the Progeny of Wild Specimens of *Centaurea montana* and Comments on the Origin of their Natural Diversity. *Biochemical Systematics and Ecology*. 24(5), 447-460.

Gonzalez, A. G., Darias, V., Alonso, G., & Estevez, E. (1980). The Cytostatic Activity of the Chlorohyssopifolins, Chlorinated Sesquiterpene Lactones from *Centaurea*1. *Planta Med.* 40(10): 179-184.

Gonzalez, A. G., Bermejo-Barrera, J., Garcia, T. Z. and Rosas, F. E. (1984). Sesquiterpene lactones from *Centaurea* species. *Phytochemistry*, 23, 2071-2072.

Gonzalez-Burgos, E., & Gomez-Serranillos, M. P. (2012). Terpene Compounds in Nature : A Review of Their Potential Antioxidant Activity. *Current Medicinal Chemistry*, 19(31), 5319–5341.

González-G.J., Sánchez C. S., & Tuñón M.J., (2007). Anti-inflammatory Properties of Dietary Flavonoids. *Nutricin Hospitalaria*, 22 (3), P287-293.

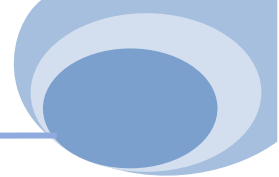
González-Platas, J., Ruiz-Pérez, C., González, A.G., Bermejo, J., & Medjroubi, K. (1999). 4 β ,15-Dihydro-3-dehydrosolstitialin A. *Acta Crystallographica Section C*, 55, 1837–1839.

Graziose, R., M.A. Lila, & I. Raskin. (2010). « Merging traditional chinese medicine with modern drug discovery technologies to find novel drugs and functional foods ». *Current drug discovery technologies* ; 7 (1) ; p2- 12.

Groenewegen, W. A., Knight, D. W. & Heptinstall, S. (1986). Compounds extracted from *Feverfew* that have anti-secretory activity contain an alpha-methylene- butyrolactone unit, *J. Pharm. Pharmacol.*, 38, 709-712.

Guignard, J.L. (1994). Abrégé botanique, 9^{ème} édition ; 203-204.

Guignard, J.L. (2004). Biochimie végétale. 2^{ème} édition. Dunod. 274 pages (2) :193.



H

Havsteen, B. H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. In *Pharmacology and Therapeutics* (Vol. 96, Issues 2–3), 67-202.

Havsteen, B.H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology and Therapeutics* 96, 67-202.

Hellwig, F.H. (2004). Centaureinae (Asteraceae) in the Mediterranean history of ecogeographical radiation. *Plant Syst. Evol.* 246 ; p : 137-162.

Herbert, R.B. (2003). The biosynthesis of plant alkaloids and nitrogenous microbial metabolites. *Nat. Prod. Rep.* 20: 494–508.

Herzi, N. (2013). Extraction et purification de substances naturelles : comparaison de l'extraction par CO₂-supercritique et des méthodes conventionnelles. Thèse de Doctorat. Université de Toulouse.

Hladoń, B., Drozd, B., Holub, M., & Bobkiewicz, T. (1975). Sesquiterpene lactones. XVI. In vitro studies on cytotoxic properties of sesquiterpene lactones in tissue cultures of human and animal malignant cells. *Arch Immunol Ther Exp*, 23(6), 845-855.

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

Hoffman, L. (2003). Etude du métabolisme des phénylpropanoïdes. Thèse de doctorat. Strasbourg. 245p.

Hope, W.C., Welton, A.F., Fielder-Nagy, C., Batula-Bernardo, C., & Coffey, J.W. (1983). In vitro inhibition of the biosynthesis of slow reacting substance of anaphylaxis (SRSA) and lipoxygenase activity by quercetin, *Biochem. Pharmacol.* 32, 367-371

Hostettmann, K., Potteray, O. & Wolfender, J. L. (1998). The potential of higher plants as a source of new drugs. *Chimie*, 52, 10-17.



Hrncic, M.K., Cör, D., Simonovska, J., Knez, Ž., Kavrakovski, Z. & Rafajlovska, V. (2020). Extraction Techniques and Analytical Methods for Characterization of Active Compounds In. *Molecules*. 25:4735.

J

Jalal, S., Ahmad, B., Zhang, T., Guo, L., & Huang, L. (2020). SANTAMARINE : Mechanistic studies on multiple diseases. *Chem Biol Drug Des*, 95(January), 427–434.

K

Kaij-A-Kamb, M., Amoros, M., & Girrel, L. (1992). Chemistry and biological activity of the genus *Centaurea*. *Pharma Acta Hel*, 67:178-188.

Kamanzi, K., Raynaud, J., & Voirin, B. (1982). *Plantes Medicinales et phytothérapie*, 16, 30.

Kanoun, K. (2010). Contribution à l'étude phytochimique et activité antioxydante des extraits de *Myrtus communis* L. (Rayhane) de la région de Tlemcen (Honaine. Université Aboubaker Belkaid, Tlemcen), p96.

Karamenderes, C., Bedir, E., Pawar, R., Baykan, S., & Khan, I. A. (2007). Elemanolide sesquiterpenes and eudesmane sesquiterpene glycosides from *Centaurea hierapolitana*. *Phytochemistry*, 68(5), 609–615.

Kebièche, M., Lakroun, Z., Mraïhi, Z., Soulimani, R. (2011). Effet antidiabétogène et cytoprotecteur de l'extrait butanolique de *Ranunculus repens* L, et de la quercétine sur un modèle expérimental de diabète alloxanique. *Phytothérapie*. 9: 274-282.

Khatun, R. (2002). *Plant Taxonomy*, Eureka Book Agency, New Market, Rajshahi, Bangladesh. pp : 384-393.

Kim, D. Y., & Choi, B. Y. (2019). Costunolide — A Bioactive Sesquiterpene Lactone with Diverse Therapeutic Potential. *International Journal of Molecular Sciences*, 20, 2926.



Kitouni, R. (2007). Isolement et détermination des métabolites secondaires de l'exsudat toluène-acétate d'éthyle de *Centaurea calcitrapa* (Asteraceae). *Thèse de Magistre*. Université Mentouri Constantine 1.

Kubacey, T. M., Haggag, E. G., El-Toumy, S. A., Ahmed, A. A., El Ashmawy, I. M., & Youns, M. M. (2012). Biological activity and flavonoids from *Centaurea alexanderina* leaf extract, *J. Pharm. Res.*, 5 (6), 3352-3361.

Kubo, I., Chaudhuri, S. K., Kubo, Y., Sanchez, Y., Ogura, T., Saito, T., Tshikawa, H. & Haraguchi, H. (1996). Cytotoxic and antioxidative sesquiterpenoids from *Heterotheca inuloides*, *Planta Med.*, 62(5), 427-430.

Kumarasamy, Y., Fergusson, M. E., Nahar, L., Sarker, S. D. (2002). Bioactivity of Moschamindole from *Centaurea moschata*. *Pharmaceutical Biology*, 40(4), p : 307-310.

Kurmaz, B. V. (1962). *Farmatry, Zh.* 17(2), 40-44.

L

Labeled, F., Masullo, M., Mirra, V., Piacente, S. (2018). Amino acid-sesquiterpene lactone conjugates from the aerial parts of *Centaurea pungens* and evaluation of their antimicrobial activity, *Fitoterapia*.

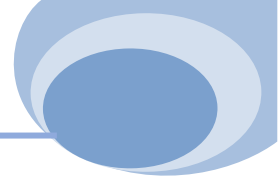
Laraoui, H. (2007). "Etude Phytochimique L'Extrait Chloroformique de *Bupleurum Atlanticum*" Docteur de l'université Louis Pasteur (Chimie Organique, UV El Hadj Lakhdar Batna).

Lesley B., (1996). *Plantes médicinales et aromatiques*, Ed. Lavoisier. Paris. pp. 58-61.

Lincoln, T. et Zeiger, E. (2006). Secondary Metabolites and Plant Defense in: *Plant Physiology* (4^e éd), Sinauer Associates, chap. 13.700 pages. (4): 286.

Lonergan, G., Routis, E., Georgiadis, T., Agelis, G., Hondrelis, J., Matsoukas, J., Larsen, L. K., Caplan, F. R. (1992). Isolation, NMR Studies, and Biological Activities of Onopordopicrin from *Centaurea sonchifolia*. *J. Nat. Prod.* 55(2), 225-228.

Lugasi, A., Hóvári, J., Sági, K.V., & Biról. (2003). The role of antioxidant phytonutrients in the prevention of diseases. *Acta. Biol. Szeged.*, 47 : 119-125.



Lutge, U., Kluge, M., Bauer, G. (2002). Botanique (3^e éd). Technique et documentation. Lavoisier. Paris. 211p.

M

Macheix, J.J., Fleuriet, A., Jay-Allemand, C. (2005). Les composés phénoliques des végétaux. Un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Suisse : Lausanne ; Presses polytechniques et universitaires Romandes.

Mahdjar, S. (2013). Contribution à l'étude de la composition chimique de la plante *matricaria pubescens* et à l'évaluation de son activité antioxydante, Université Kasdi Merbah Ouargla.

Malecky, M. (2005). Métabolisme des terpenoïdes chez les caprins, thèse Pour obtenir le grade de docteur de l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement, Agro Paris Tech. p 9, 13-19, 20, 27.

Manallah, A. (2012). Activités antioxydante et anticoagulante des polyphénols de la pulpe d'olive *Olea europaea* L. Pour obtenir le Diplôme de magister, Option : Biochimie Appliquée. Université Ferhat Abbas- sétif, 87p.

Mandel, J.R., Dikow, R.B., Siniscalchi, C.M., Thapa, R., Watson, L.E., & Funk, V.A. (2019). A fully resolved backbone phylogeny reveals numerous dispersals and explosive diversifications throughout the history of Asteraceae : 1-6.

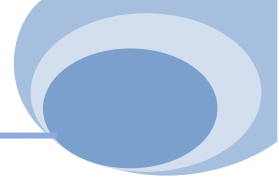
Maoz, M., Kashman, Y., & Neeman, J. (1999). *Planta Med.*, 53, 803.

Marca, A. (2003). Radiolyse gamma des flavonoïdes, Étude de leur réactivité avec les radicaux issus des alcools, formation de depsines, Université de Limoges.

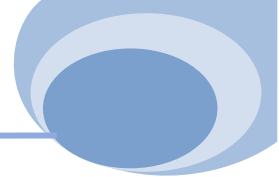
Marco, J. A., Sanz-Cervera, J. F., Yuste, A., Sancenón, F., & Carda, M. (2005). Sesquiterpenes from *Centaurea aspera*. *Phytochemistry*, 66(14), 1644–1650.

Marmulla, R., & Harder, J. (2014). Microbial monoterpene transformations — a review. *Frontiers in Microbiology*, 5, 1–14.

Marouf, A., & Reynaud, J. (2007). La botanique de A à Z. Ed Dunod. Paris. 177p.



- Masso JL, Bertran MN, Adzet T. (1979).** Contribution to the chemical and pharmacologic study of some species of *Centaurea* (Compositae). *Plant Med. Phytother*, 13: 41-45.
- Martens, S. et Mithofer, A. (2005).** Molecules of Interest, Flavones and Flavone, synthases, *Phytochemistry*. 66 : 2399-2407.
- Medjroubi, K., Benayache, F., & Bermejo, J. (2005).** Sesquiterpene lactones from *Centaurea musimomum*. Antiplasmodial and cytotoxic activities. *Fitoterapia*, 76:744-746.
- Medjroubi, K., Benayache, F., Benayache, S., Akkal, S., Khalfallah, N., & Aclinou, P. (1997).** Guaianolides from *Centaurea musimomum*. *Phytochemistry*, 45(7), 1449–1451.
- Medjroubi, K., Bouderdara, N., Benayache, F., Akkal, S., Seguin, E., & Tillequin, F. (2003).** Sesquiterpene lactones of *Centaurea nicaensis*. *Chemistry of Natural Compounds*, 39(5), 415–416.
- Merghem, R. (2009).** Elément de biochimie végétale, Ed : bahaeddine.
- Nassar, M. (2009).** Contribution à une étude cytogénétique de l'espèce *centaurea nicaensis* all.these de magistère. Université de Mentouri CONSTANTINE
- Merzouk, M. & Niboucha, C. (2019).** Contribution à l'étude phytochimique des plantes médicinales Algériennes : le genre *Centaurea*, les flavonoides et leurs méthodes d'identification. Thèse. Université Mohamed Seddik Ben Yahia-Jijel.
- Mezache, N. (2002),** Thèse de magister, Université de Constantine.
- Mezache, N., Bendjeddou, D., Satta, D., Mekkiou, R., Benayache, S., & Benayache, F. (2010).** Secondary metabolites from *Centaurea lippii*. *Chemistry of Natural Compounds*, 46(5), 801–802.
- Middleton, Jr., E., Kandaswami, C., & Theoharides, T.C. (2000).** The Effects of Plant Flavonoids on Mammalian Cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *Pharmacological Reviews* 52(4), 673-751.
- Middleton, E., & Kandaswami, C. (1994).** “The impact of plant flavonoids on mammalian biology: Implications for immunity, inflammation and cancer, *J of Indian medicine*, p. 619-652.



Mishio, T., Houma, T., & Iwashina, T. (2006). Yellow flavonoids in centaurea ruthencia as flower pigments. *Biochemical systematics and ecology*.34, 180-184.

Miyake, Y., Murakami, A., Sugiyama, Y., Isobe, M., Koshimizu, K., & Ohigashi, H. (1999). Identification of coumarins from lemon fruit (Citrus limon) as inhibitors of in vitro tumor promotion and superoxide and nitric oxide generation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 47(8), 3151–3157.

Mohammad, S., Sezgin, C., Marcel, J., Yashodharan, K., Stephen, M.M., Lutfun, N., Paul, K.T., & Satyajit, D.S. (2005). Isolation, structure elucidation and bioactivity of schischkiniin, à unique indole alkaloid from the seeds of *Centaurea schischkinii*, *Tetrahedron*, 61(38), 9001–9006.

Mora, C., D.P. Tittensor, S. Adl, A.G.B. Simpson, & B. Worm. (2011). « How many species are there on earth and in the ocean? ». *PLoS Biol* 9 (8): e1001127.

N

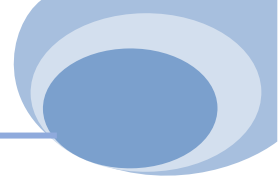
Naboulsi, I. & Aboulmouhajir, A. (2018). Plants extracts and secondary metabolites, their extraction methods and use in agriculture for controlling crop stresses and improving productivity. *Acad. J. Med. Plants*, 6(8) : 223–240.

Nacer, A., Merza, J., Kabouche, Z., Rhouati, S., Boustie, J., & Richomme, P. (2012). Sesquiterpene lactones from *Centaurea tougourensis*. *Biochemical Systematics and Ecology*, 43, 163–165.

Naviglio, D., Scarano, P., Ciaravolo, M., & Gallo, M. (2019). Rapid Solid-Liquid Dynamic Extraction (RSLDE): A Powerful and Greener Alternative to the Latest Solid-Liquid Extraction Techniques. *Foods* 8(7):1–22.

Naik, VN. (2003). Taxonomy of Angiosperms. Tata McGraw-Hill Publishing Company Limited. New Delhi, India, pp : 74-160.

Newman, D.J. & Cragg, G.M. (2012). Naturel products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 of 2010. *J.Nat. Prod*, 75 : 311-335.



O

Öksüz, S., SERIN, S., & Topcut, G. (1994). *Sesquiterpene lactones from centaurea hermannii*. 35(2), 435–438.

Öksüz, S. & Serin, M. (1997). Triterpenes of *Centaurea ptoisimopappoides*. *Phytochemistry*, 46(3), 545-548.

P

Paolini, V., Dorchies, Ph., & Hoste, H. (2003). Effet des tanins condensés et des plantes à tanins sur les strongyloses gastro-intestinales chez le mouton et la chèvre. *Alter. Agri.*, 17-19.

Picher, M. T., Seoane, E., & Tortajada, A. (1984). Flavones, sesquiterpene lactones and glycosides isolated from *Centaurea aspera* var. *Stenophylla*. *Phytochemistry*, 23(9), 1995–1998.

O

Ozenda, P. (1977). Flore du Sahara, Ed CNRS, Paris. France ; 250-259

Quezel, P., & Santa, S. (1963). Nouvelle Flore D'Algérie Et Des Régions Désertiques méridionales ; France ; Paris éd du CNRS ; 1-2.

Quintero, A., PICASTRE, A. & Solano, J. D. (1999). Antitumoral Activity of New Pyridine Derivatives of Sesquiterpene lactones, *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.*, 2, 108-112.

R

Rahman, A.H.M.M., Alam, M.S., Khan Ferdous Ahmed, S.K., Rafiul Islam, A.K.M., & Matiur Rahman, M. (2008). Taxonomic Studies on the Family Asteraceae (Compositae) of the Rajshahi Division. *Journal of Agriculture and Biological Sciences*, 4(2): 134-140.

Rakotonanahary, M. (2012). Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie diplômé d'état, université Joseph Fourier. p16, 19, 27, 28.

Raven, H., Evert, R.F., & Eichhorn S.E. (2000). Biologie végétale (6^e éd). (B. Jules., et M. Charles, Trad.). Paris.

Ribereau-Gayou, J.B. (1968). The phenolic compounds of vegetals, Edition Dunod, Paris.



Rispail, N., Robertn, N., & Jodithk, W. (2005). Secondary métabolite profiling. Lotus japonicus Handbook. pp341.348.

Roberts, M.F. (2013). Alkaloids: biochemistry, ecology, and medicinal applications. Springer Science & Business Media.

Rollinger, J.M., Haupt, S., Stuppner, H. & Langer T. (2004). Combining Ethnopharmacology and Virtual Screening for Lead Structure Discovery: COX-Inhibitors as Application Example. Chem. Inf. Comput. Sci.,44(2) :480-488.

Rosset, R., Caude, M., Jardy, A. (1991). Chromatographie en phase liquide et supercritique. Paris : éd. Masson, 919 pages.

S

Sambamurty, A. (2005). Taxonomy of Angiosperms. I.K. International Pvt. Ltd. New Delhi. India. pp :408-417.

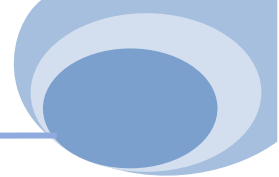
Saroglou, V., Karioti, A., Dimas, C. and Skaltsa, H. (2005). Sesquiterpene lactones from *Centaurea spinosa* and their antibacterial and cytotoxic activities. *Journal of Natural Products*.68, 1404-1407.

Sashidhara, K. V., Kumar, A., Kumar, M., Sarkar, J., & Sinha, S. (2010). Synthesis and in vitro evaluation of novel coumarin-chalcone hybrids as potential anticancer agents. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(24), 7205–7211.

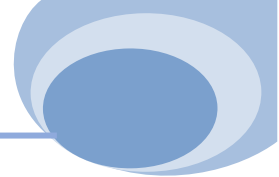
Schügerl, K. (2005). Extraction of Primary and Secondary Metabolites. 92, 1–48.

Seghiri, R., Boumaza, O., Mekkiou, R., Benayache, S., Mosset, P., Quintana, J., Estévez, F., León, F., Bermejo, J., & Benayache, F. (2009) A flavonoid with cytotoxic activity and other constituents from *Centaurea Africana*, *Phytochemistry Letters*, 2(3), 114-118.

Seghiri, R., Mekkiou, R., Boumaza, O., Benayache, S., Bermejo, J., & Benayache, F., (2006). Phenolic compounds from *Centaurea Africana*. *Chemistry of Natural Compounds* 42(6), 491-492.



- Sell, C.S. (2003).** Fragrant Introduction to Terpenoide Chemistry. The Royal Society of Chemistry (RS.C.). p1-2.
- Sharma, OP. (2004).** Plant Taxonomy, Tata Mc Grow Hill Publishing Co, Ltd, New Delhi, India pp : 312-318.
- Shoeb, M., Celikb, S., Naharc, L., MacManusd, S. M., Kong-Thu-linc, P., Jaspars, M., & Sarker, S. (2007).** Two Salonenolide Derivatives from the Aerial Parts of *Centaurea gigantea* Inhibit the Growth of Colorectal Cancer. *Natural Product Communications*, 2(2), 121–125.
- Shoeb, M., Jaspars, M., MacManus, S.M., Celik, S., Nahar, L., Thoo-Lin, P.K., & Sarker, S.D. (2007),** anti-colon cancer potential of phenolic compounds from the aerial parts of *Centaurea gigantea* (Asteraceae), *Journal of Natural Medicine*, 61, 164-169.
- Silvestrini, A., Pasqua, G., Botta, B., Monacelli, B., Van der Heijden, R., & Verpoorte, R. (2002).** Effects of alkaloid precursor feeding on a *Camptotheca acuminata* cell line. *Plant Physiology and Biochemistry*, 40(9), 749–753.
- Skaltsa, H., Lazari, D., Garcia, B. & Pedro, J.R. (2000).** Sesquiterpene lactones from *Centaurea achaia*. A Greek endemic species, Antifungal Activity, *Z.F. Naturforsch C*. 55: 543-539.
- Snyder, L.R., Kirkland J.J., & Dolan J.W. (2009).** Introduction to modern liquid chromatography, 3ème édition. New-York : éd. John Wiley & Sons, 960 pages.
- Spichiger, R.E., Savolainen, V.V., Figeat-Hug, M., & Jeanmonod, D. (2002).** Botanique systématique des plantes à fleurs : une approche phylogénétique nouvelle des angiospermes des régions tempérées et tropicales. 3ème édition PPUR presses polytechniques 413 pages, (3) : 348.
- Stöckigt, J., Sheludko, Y., Unger, M., Gerasimenko, I., Warzecha, H., & Stöckigt, D., (2002).** High-performance liquid chromatographic, capillary electrophoretic and capillary electrophoretic–electrospray ionisation mass spectrometric analysis of selected alkaloid groups *Review Journal of Chromatography A*, 967, 85–113.



T

Takeda, K., Osakabe, A., Saito, S., Furuyama, D., Tomita, A., Kojima, Y., Yamadera, M. & Sakuta, M. (2005). Components of protocyanin, a blue pigment from the blue flowers of *Centaurea cyanus*. *Phytochemistry*, 66, 1607–1613.

Tamura, H., Kondo, T., Kato, Y., & Goto, T. (1983). Structures of a succinyl anthocyanin and a malonyl flavone, two constituents of the complex blue pigment of cornflower *centaurea cyanus*. *Tetrahedron Letters*. 24 (51),5749-5752.

Tapas, A.R., Sakarkar, D.M., & Kakde, R.B. (2008). Flavonoids as Nutraceuticals. *Topical journal of Pharmaceutical Research.*, 7 (3), p1089-1099.

Tiqwari, A.K. (2001). Imbalance in antioxidant defence and human diseases , Multiple approach of natural antioxidant therapy, *Current science*, 81 (9) ,p1179-1181.

V

Valnet, J. (2003). *Aromathérapie*, 1ère édition, édition Vigot.

Van Hoof, L., Vanden Berghe, D.A., Hatfield, G.M., & Vlietinck, A.J. (1984). Plant antiviral agents : V-3-Methoxyflavones as potent inhibitors of viral-induced block of cell synthesis. *Planta Medica.*, 50, 513-517.

W

Wedge, D. E., Galindo, J. C. G. & Macias, F. A. (2000). Fungicidal activity of natural and synthetic sesquiterpene lactones analogs, *Phytochemistry*. 53, 747-757.

Y

Yesilada, E., Gürbüz, I., Bedir, E., Tatli, I., & Khan, I.A. (2004). Isolation of anti-ulcerogenic sesquiterpene lactones from *Centaurea solstitialis* L. ssp. *solstitialis* through bioassay-guided fractionation procedures in rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 95 ,213–219.



Ysrael, M. C. and Groft, K. D. (1990). Inhibition of leukotriene and platelet activating factor synthesis in leukocytes by the sesquiterpene lactone scandenolide *Planta Med.* 56(3), 268-270.

Z

Zidron, C., Diesch, V. M., Rüngeler, P., Sosa, S., Loggia, R. D., Merfort, I., Pahl, H. L., Vollmar, A. M. & Stuppner, H. (1999). Ant-Inflammatory of Activies hypocretenolides from *Leontodon hispidus*, *Planta Med.*, 65, 704-708.

Ziegler J., Facchini P.J. (2008). AlkaloidBiosynthesis: Metabolism and Trafficking. *Annu. Rev. Plant Biol.* Vol (59): 735 – 769.



Résumé



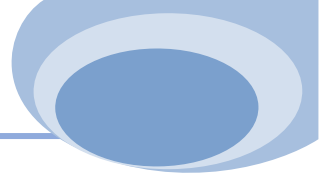
Résumé

Les plantes médicinales avaient une grande importance dans la vie des anciennes civilisations et cette importance se manifeste aujourd'hui, puisque les plantes sont encore le premier réservoir de nouveaux médicaments.

Dans l'histoire moderne, l'aromathérapie, autrement dit l'utilisation médicale des extraits aromatiques des plantes ; occupe une place de plus en plus importante, pour leurs nombreuses propriétés médicinales. Par ailleurs, d'autres utilisations sont reconnues à ces substances de compositions chimiques très diverses.

Dans le cadre ce travail, nous avons abordé les différentes connaissances bibliographiques sur le genre *Centaurea* de la famille Asteraceae ou Compositae. De nombreuses espèces de ce genre ont été utilisées dans la médecine traditionnelle pour soigner de différentes maladies, grâce à leur richesse en métabolites secondaire, notamment les polyphénols de type flavonoïdes et les lactones sesquitéreniques. Sachant que le genre *Centaurea* est un excellent accumulateur de ces métabolites, une recherche bien approfondie sur quelques espèces a permis d'établir un recueil de structure connues et nouvelles de ces molécules, ainsi que leurs activités biologiques.

Mots clés : Asteraceae, *Centaurea*, métabolites secondaire, lactones sesquiterpéniques, flavonoïdes, activités biologiques.



ملخص

كان للنباتات الطبية أهمية كبيرة في حياة الحضارات القديمة وتتجلى هذه الأهمية اليوم، حيث لا تزال النباتات هي المستودع الأول للأدوية الجديدة.

في التاريخ الحديث، العلاج بالروائح، أي الاستخدام الطبي للمستخلصات النباتية العطرية؛ تحتل مكانة متزايدة الأهمية، لما لها من خصائص طبية عديدة. بالإضافة إلى ذلك، تم التعرف على استخدامات أخرى لهذه المواد ذات التركيبات الكيميائية المتنوعة للغاية.

في إطار هذا العمل، اقتربنا من مختلف المعارف البيولوجرافية حول جنس *Centaurea* من الأسرة *Asteraceae* أو *Compositae*. تم استخدام العديد من الأنواع من هذا الجنس في الطب التقليدي لعلاج الأمراض المختلفة، وذلك بفضل ثرائها في المستقلبات الثانوية، ولا سيما البوليفينول من نوع الفلافونويد واللاكتونات السييسكيتيرينية. مع العلم أن جنس *Centaurea* هو تراكم ممتاز لهذه المستقلبات، فقد أتاح بحث شامل للغاية على عدد قليل من الأنواع إنشاء مجموعة من الهياكل المعروفة والجديدة لهذه الجزيئات، بالإضافة إلى أنشطتها البيولوجية.

الكلمات الدالة: *Asteraceae*، *Centaurea*، المستقلبات الثانوية، لاکتونات سييسكيتيرين، الفلافونويد، الأنشطة البيولوجية.



Abstract

Medicinal plants had great importance in the life of ancient civilizations and this importance is manifested today, since plants are still the first reservoir of new medicaments.

In modern history, aromatherapy, in other words the medical use of aromatic extracts from plants; occupies an increasingly important place, for their many medicinal properties. In addition, other uses are recognized for these substances of very diverse chemical compositions.

As part of this work, we have addressed the different bibliographic knowledge on the genus *Centaurea* of the Asteraceae or Compositae family. Many species of this genus have been used in traditional medicine to cure different diseases, thanks to their richness in secondary metabolites including flavonoid-type polyphenols and sesquiterpene lactones. Knowing that the genus *Centaurea* is an excellent accumulator of these metabolites, extensive research on a few species has made it possible to establish a collection of known and new structures of these molecules, as well as their biological activities.

Key words: Asteraceae, *Centaurea*, secondary metabolites, sesquiterpene lactones, flavonoids, biological activities.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : DABOUZ Chahrazed
MIZIANI Djihad

Métabolites secondaires du genre *Centaurea*

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

Résumé

Les plantes médicinales avaient une grande importance dans la vie des anciennes civilisations et cette importance se manifeste aujourd'hui, puisque les plantes sont encore le premier réservoir de nouveaux médicaments.

Dans l'histoire moderne, l'aromathérapie, autrement dit l'utilisation médicale des extraits aromatiques des plantes ; occupe une place de plus en plus importante, pour leurs nombreuses propriétés médicinales. Par ailleurs, d'autres utilisations sont reconnues à ces substances de compositions chimiques très diverses.

Dans le cadre ce travail, nous avons abordé les différentes connaissances bibliographiques sur le genre *Centaurea* de la famille Asteraceae ou Compositae. De nombreuses espèces de ce genre ont été utilisées dans la médecine traditionnelle pour soigner de différentes maladies, grâce à leur richesse en métabolites secondaire, notamment les polyphénols de type flavonoïdes et les lactones sesquitéreniques. Sachant que le genre *Centaurea* est un excellent accumulateur de ces métabolites, une recherche bien approfondie sur quelques espèces a permis d'établir un recueil de structure connues et nouvelles de ces molécules, ainsi que leurs activités biologiques.

Mots-clés : Asteraceae, *Centaurea*, métabolites secondaire, lactones sesquiterpéniques, flavonoïdes, activités biologiques.

Encadreur : Mme. BELBACHE H. (M.C.B - Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur 1 : Mr. KITOUNI R. (M.C.B- Université Frères Mentouri, Constantine 1).
Examineur 2 : Mme. AKLIL B. (M.C.B - Université Frères Mentouri, Constantine 1).