



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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

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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة  
كلية علوم الطبيعة و الحياة

**Département :** Biologie Animale

**قسم :** بيولوجيا الحيوان

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

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

**Filière :** Sciences Biologiques

**Spécialité :** *Génétique Moléculaire*

---

## **Inhibition de la cyclooxygénase par les flavonoïdes**

### **Etude bibliographique**

---

**Présenté et soutenu par :** GHEDDAB Nadjet

**Le :** 28/06/2016

**Jury d'évaluation :**

**Présidente:** Mme *RAZGOUNE-CHALLAT D.* (MCA - UFM Constantine).

**Examinatrice :** Mme *CHAOUI N.* (MCA - UFM Constantine).

**Rapporteur :** Mme *BENCHRAIET R.* (MCA- UFM Constantine).

*Année universitaire*  
**2015 - 2016**

## **REMERCIEMENTS**

*Je remercie Dieu qui nous a donné la force et le courage de réaliser ce travail.*

*Je souhaite tout d'abord exprimer ma gratitude à Madame Bencheraiet d'avoir accepté de diriger ce travail : Merci Madame pour vos conseils, votre patience.*

*Je tiens à remercier Madame Bencharif, la directrice du laboratoire de chimie des Matériaux Constantine (LCMC) de m'avoir permis de réaliser ce mémoire au sein de son laboratoire.*

*mes remerciements vont également à tous les membres du laboratoire pour gentillesse et leur accueil.*

*Je remercie l'ensemble de jury de mémoire, pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*À tous les enseignants de Génétique Moléculaire : Un grand MERCI pour la formation que vous nous avez donnée.*

*Je remercie Berkane Rayene et Zait Meriem pour leur aide car grâce à elles, ce travail a pu être achevé.*

*Je remercie toutes les personnes qui nous ont aidées à mener ce travail à terme.*

## Table de matière

Introduction générale.....	01
<b>Chapitre 01 : Cyclooxygénase.....</b>	<b>03</b>
1.1. Généralités.....	04
1.1.1. La COX-1.....	04
1.1.2. La COX-2.....	05
1.1.3. La COX-3.....	05
1.2. Description structurale.....	06
1.3. Expression.....	07
1.4. Génétique des COXs.....	07
1.5. Site actif des COXs.....	08
1.6. Rôle de la COX.....	09
1.7. La COX-2 et l'inflammation.....	10
1.8. Les inhibiteurs de la cyclooxygénase.....	11
1.8.1. Les AINS.....	11
1.8.2. Les inhibiteurs synthétiques.....	12
1.9. Les inhibiteurs spécifiques de la cyclooxygénase-2.....	12
<b>Chapitre 02 : Flavonoïdes.....</b>	<b>13</b>
1.1. Introduction.....	14
2. 1. Définition.....	14
2.2. Définition et structure chimique des flavonoïdes.....	14
2.3. La biosynthèse des flavonoïdes.....	14
2.4. La localisation des flavonoïdes.....	16
2.5. Principales classes des flavonoïdes.....	16
2.6. Propriétés biologiques.....	17
2.5.1. Activité anti-inflammatoire.....	17
2.5.2. L'activité anti-tumorales.....	17
2.5.3. Effets protecteurs vasculaires.....	18
2.5.4. Propriétés anti hépatotoxiques.....	18
2.5.5. Propriétés antiallergiques.....	19
2.5.6. Activité anti-ulcérogène.....	19
2.5.8. Autres effets biologiques.....	19
<b>Chapitre 03 : Inhibition de la COX-2 par les flavonoïdes.....</b>	<b>20</b>
3.1. Introduction.....	21
3.2. Les flavonoïdes.....	21
3.3. Les plante.....	23
3.3.1. Le curcuma.....	23
3.3.1.1. Composition chimique.....	24
3.3.1.2. Pharmacocinétique.....	24
3.3.2. Gingembre.....	25
3.3.2.1. La Composition chimique et l'activité biologique du gingembre.....	25

3.3.3. Cannelle.....	26
3.3.3.1. Description botanique de la cannelle.....	26
3.3.3.2. Composition de la cannelle.....	26
3.3.4. Le Giroflier.....	27
3.3.4.1. Composition du girofle .....	28
3.3.4.2. Les propriétés de girofle .....	28
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>29</b>
<b>Référence bibliographique.....</b>	<b>31</b>

## Liste des abréviations

AA: Acide aminé.

AINS: Les anti- inflammatoires stéroïdiens.

AIS: Les anti- inflammatoires non stéroïdiens.

AMP: Adénosine mono phosphate.

AMPc: Adénosine mono phosphate cyclique.

COX: Cyclooxygenase.

COX-1: Cyclooxygénase-1.

COX-2: Cyclooxygénase-2.

COX-3: Cyclooxygénase-3.

EGF: Epidermal Growth Factor- like.

FGF: Facteur de Croissance des Fibroblastes.

IC50: Inhibitory Concentration 50.

IL: Interleukine.

NF- IL6: Nuclear factor for Il-6.

NF-  $\kappa$ B: Nuclear factor kappa B.

Nk: Natural killer.

P53: Proteine 53.

PGG: Prostaglandine.

PGG2: Prostaglandines G2.

PGH2: Prostaglandine H2.

PGHS: Prostaglandine endoperoxide G/H synthase.

PGI2: Prostacycline.

POX: Peroxydase.

TNF-  $\alpha$ : Tumor Necrosis Factor  $\alpha$ .

TxA2: Thromboxane A2.

TXA2: Thromboxane A2.

VEGF: Facteur de croissance de l'endothélium vasculaire.

UV: Spectre ultraviolet.

## Liste des figures

<b>Figure 01</b> : Structure de la Cyclooxygénase-1.....	04
<b>Figure 02</b> : Structure de Cyclooxygénase-2.....	05
<b>Figure 03</b> : Localisation du gène de la cyclooxygénase-1 (PTGS1).....	07
<b>Figure 04</b> : Localisation du gène de la cyclooxygénase-2 (PTGS2).....	08
<b>Figure 05</b> : Site actif de la COX-1, COX-2.....	08
<b>Figure 06</b> : Structure du célécoxib lié au site actif de la COX-2.....	09
<b>Figure 07</b> :La cyclooxygénase dans le métabolisme de l'acide arachidonique.....	10
<b>Figure 08</b> : Classification des inhibiteurs spécifiques de la Cyclooxygénase.....	12
<b>Figure 09</b> : Structure des flavonoïdes .....	14
<b>Figure 10</b> : Biosynthèse des flavonoïdes.....	15
<b>Figure 11</b> : Structure de quelques classes des flavonoïdes.....	17
<b>Figure 12</b> : Exemples de flavonoïdes inhibant la cyclooxygénase-2.....	22
<b>Figure 13</b> : Branche de curcuma .....	23
<b>Figure 14</b> : racine de gingembre.....	25
<b>Figure 15</b> : Bâtonnets de cannelle.....	26
<b>Figure 16</b> : Clous de girofle.....	28

# **Introduction générale**

L'inflammation est une réaction normale de l'organisme en réponse à un traumatisme biologique, physique ou chimique entraînant une altération de certaines cellules. Cette réaction se manifeste cliniquement par une rougeur, un œdème et une douleur.

Le traitement de l'inflammation est souvent basé sur l'apport des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), ayant une action sur la régulation métabolique.

Les AINS regroupent les molécules inhibant la synthèse des prostanoïdes par une inhibition plus ou moins sélective de l'activité des cyclooxygénases. Il existe dans l'organisme deux types d'enzymes cyclooxygénases : COX-1 et COX-2.

La COX-1, physiologiquement présente dans la plupart des tissus, induit la production de prostaglandines (PG) physiologiques. L'inhibition de la COX-1 par les AINS est responsable de leurs effets secondaires de : anti-agrégation, toxicité gastrique et rénale...

La COX-2 est à l'origine de la synthèse de nombreux médiateurs de l'inflammation et son inhibition est donc intéressante pour bloquer le processus inflammatoire.

Devant l'augmentation considérable du nombre de pathologies inflammatoires et les effets secondaires des médicaments de synthèses même ceux qui sont sélectifs, les chercheurs se sont tournés vers des composés d'origine végétale issus du métabolisme secondaire (flavonoïdes, huiles essentielles, ...).

Pour la réalisation de ce travail bibliographique, dont l'objectif est de mettre en évidence l'effet anti-inflammatoire de certaines plantes, les flavonoïdes sont donc choisis à cause de leur grande variété de structures et d'activités biologiques.

Le présent mémoire comporte trois chapitres :

**Le premier chapitre** représente une description des cyclooxygénase (COXs) : leur structure, leur rôle, leur localisation tissulaire, et similitude structurelle entre la cyclooxygénase 1 et 2.

**Le deuxième chapitre** est consacré à une présentation des flavonoïdes, composés issus du métabolisme secondaire des plantes : leur structure, leur classification et leurs propriétés biologiques.

**La dernière partie de ce travail** consiste en l'inhibition de la COX-2 par les flavonoïdes et la monographie de 4 plantes ubiquitaires (curcuma, gingembre, giroflier, la cannelle) qui sont reconnues pour leur activité anti-COX-2.

# **Chapitre 1**

## **Les cyclooxygénases**

## 1.1. Généralités

La cyclooxygénase (COX), ou prostaglandine G/H synthase (PGHS) est une enzyme qui joue un rôle essentiel dans la cascade de l'acide arachidonique ( $C_{20}H_{32}O_2$ ). C'est elle qui est responsable de la synthèse des différents médiateurs chimiques tels que les prostanoïdes. Ces métabolites sont à l'origine des processus inflammatoires [1].

La COX a été identifiée en 1971 comme étant la cible moléculaire d'une classe thérapeutique, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) [2]. Par la suite, elle a été purifiée et isolée en 1976 [3].

La COX existe sous trois isoformes : COX-1, COX-2 et COX-3.

### 1.1.1. La COX-1

La COX-1 humaine, composée de 576 acides aminés (72 Kilo daltons), est codée par un gène qui se situe sur le chromosome 9. Elle est constitutivement exprimée dans la majorité des cellules et des tissus, notamment dans l'appareil digestif, les reins et les plaquettes sanguines [4].

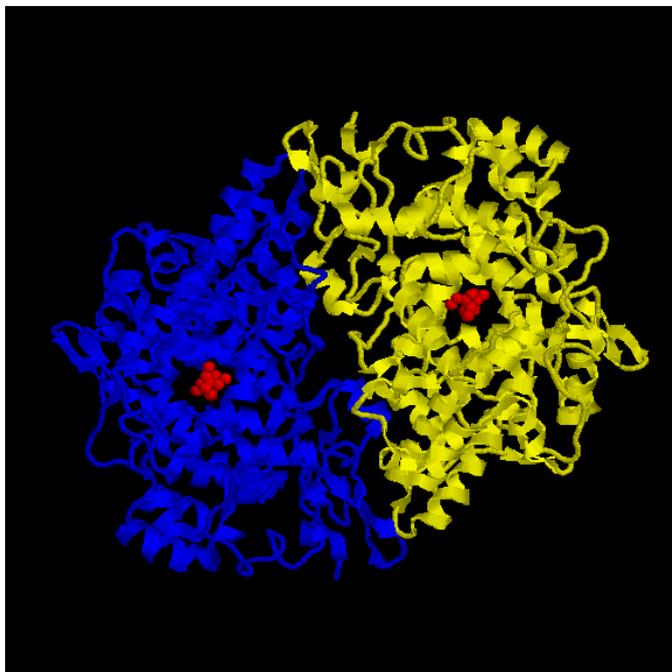
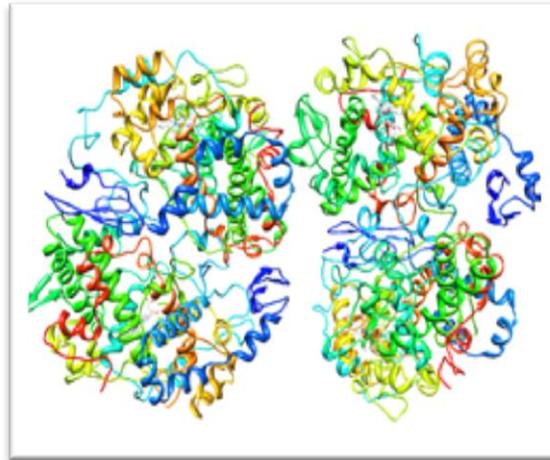


Figure 01: Structure de la Cyclooxygénase-1 [5]

### 1.1.2. La COX-2

Elle a été découverte en 1991. La COX-2 humaine est composée de 581 acides aminés (74 Kilo daltons) dont la séquence est homologue à 60% environ à celle de la COX-1. Codée par un gène qui se situe sur le chromosome 1, la COX-2 est une enzyme principalement inductible. Cependant, elle est constitutivement exprimée dans certains tissus tels que le cerveau et le rein [6].



**Figure 02 : Structure de Cyclooxygénase-2 [5]**

### 1.1.3. La COX-3

Découverte en 2002, la COX-3 est identifiée comme étant une variante d'épissage alternatif du gène de la COX-1. Ces deux iso enzymes dérivent du même gène. Chez l'homme, la COX-3 est exprimée de manière constitutive et majoritairement dans le cortex cérébral et le cœur [7].

## 1.2. Description structurale

Les cyclooxygénases (COX<sub>S</sub>) sont des hémoprotéines homodimères glycosylées de 600 acides aminés environ, qui contenant un groupement protoporphyrine IX à fer ferrique, sont localisées au niveau du réticulum endoplasmique et du noyau [9]. Chaque sous-unité est bi-fonctionnelle et possède une activité cyclo-oxygénasique et peroxydasique et présente :

- une courte séquence N-terminale composée d'un domaine « Epidermal-Growth-Factor-like (EGF-like) » et d'un domaine de liaison aux membranes constitué de quatre courtes hélices ;
- un grand domaine C-terminal globulaire portant les activités catalytiques [10].

**Tableau 01 : Différences Cyclooxygénase-1 / Cyclooxygénase-2[8]**

	<b>COX-1</b>	<b>COX-2</b>
<b>Similitude structurelle</b>	Seulement 60% d'homologie dans la séquence d'acides aminés (COX-1 et COX-2 sont codées par des gènes différents). Le site actif de COX-2 est plus grand que celui de COX-1.	
<b>Régulation</b>	Présence physiologique, multiplication possible de la concentration par un facteur deux à quatre.	Formation induite lors d'inflammation (synthèse multipliée par 10 à 80 en cas de simulation appropriée : inflammation, hormones).
<b>Localisation tissulaire</b>	Présente dans la plupart des tissus, particulièrement abondante dans les thrombocytes, les cellules endothéliales, l'estomac, les reins et les muscles lisses.	Présente physiologiquement dans la prostate, l'utérus, les testicules et les poumons. Présente dans tous les tissus après induction.
<b>Fonction de l'enzyme</b>	Production de prostaglandines à fonctions protectrices, régulant le fonctionnement rénal, la fonction digestive et la coagulation sanguine.	Activée par une inflammation qu'elle aggrave par la production de prostaglandines proinflammatoires. Toutefois, rôle physiologique non négligeable pour le maintien de diverses fonctions vitales.
<b>Nom du gène</b>	<i>PTGS1</i>	<i>PTGS2</i>
<b>Localisation du gène</b>	Chr.9 (9q33.2)	Chr.1 (1q31.1)
<b>Poids moléculaire</b>	71kDa	72kDa
<b>Nombre d'acide aminé</b>	576	604

### 1-3-Expression

L'expression de la COX-2 est régulée par de multiples facteurs impliqués dans l'inflammation dont les facteurs inducteurs [interleukine 1bêta, TNF (*tumor necrosis factor*)], les facteurs de croissance et les inhibiteurs (corticoïdes, interleukine 4, interleukine 13, interleukine 10) [11]. Par ailleurs, il semble qu'il existe un feedback positif sur la production de COX-2 par l'induction périphérique de l'enzyme [12, 13].

## 1.4. Génétique des COXs

Les gènes codant la COX-1 et la COX-2 sont situés respectivement sur les chromosomes 9 et 1 et leur transcription est évidemment contrôlée par des promoteurs hétérologues [14].

La COX-1 est codée par le gène (*PTGS1*) localisé sur le bras long du chromosome 9 au niveau de la deuxième sous-bande de la troisième bande de la troisième région (9q33.2).

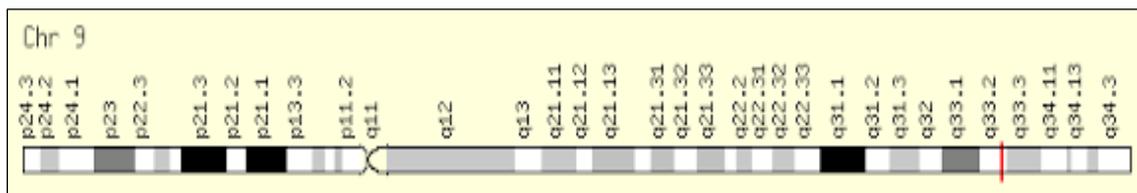


Figure 03 : Localisation du gène de la cyclooxygénase-1 (*PTGS1*)<sup>1</sup>

Le gène de la cyclooxygénase 2 ou (*PTGS2*) est situé sur le chromosome 1 à partir de la première bande de la troisième région **q31.1** (Figure 04) et se compose de 10 exons et de 9 introns [14]. Ce gène est inductible, avec un promoteur 5'UTR et 3'UTR et des zones de fixation pour des régulateurs transcriptionnels comme le NF-kB.

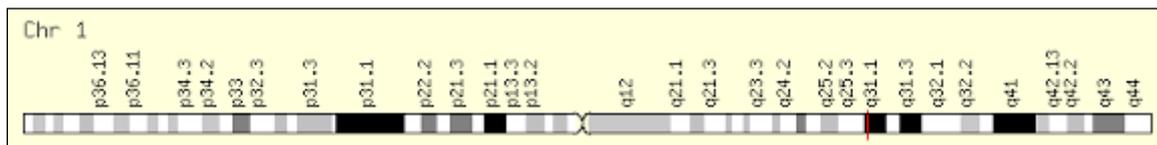
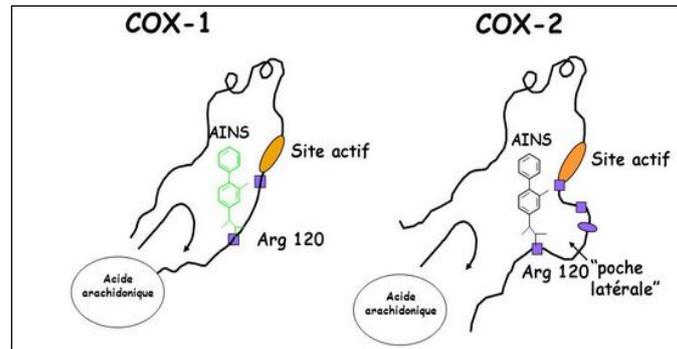


Figure 04 : Localisation du gène de la cyclooxygénase-2 (*PTGS2*)<sup>1</sup>

## 1.5. Site actif des COXs

Le site actif de la COX est contenu dans un long canal hydrophobe et représente le site de liaison de l'acide arachidonique, des substrats naturels et des AINS (**Figure.05**).

<sup>1</sup><http://www.genecards.org/>

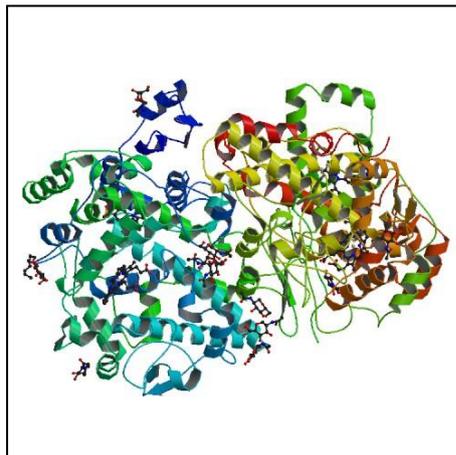


**Figure 05: site actif de la COX-1, COX-2 [15]**

Le site actif des deux isoformes de la COX présente quelques spécificités essentielles : la différence de trois acides aminés rend le site actif de la COX-2 plus grand et plus accessible. Ainsi, celui-ci comprend une poche de liaison au substrat supplémentaire du fait, par exemple, du remplacement de l'isoleucine 523 de la COX-1 par la valine 523 dans la COX-2. Cet acide aminé, moins volumineux, est directement impliqué dans la sélectivité des inhibiteurs spécifiques de la COX-2.

-L'histidine 513 de la COX-1 est remplacée par l'arginine 513 dans la COX-2. Ce dernier résidu interagit avec les principaux pharmacophores associés à l'inhibition sélective de la COX-2 [15].

Ces différences entre les sites actifs des deux isoformes de la COX sont à l'origine des mécanismes d'action distincts entre les AINS traditionnels et ceux qui sont spécifiques de la COX-2.



**Figure.06 : Structure du célécoxib lié au site actif de la COX-2 [16]**

## 1.6. Rôle de la COX

La COX catalyse l'étape initiale du métabolisme d'un acide gras, l'acide arachidonique (**Figure.07**). Ce dernier est un acide gras polyinsaturé essentiel, qui n'est pas ou peu présent à

l'état libre dans le cytoplasme des cellules animales et se trouve en permanence transféré entre les différents compartiments cellulaires et lipides membranaires [17].

L'acide arachidonique est libéré sous l'action de la Phospholipase A<sub>2</sub> (PLA<sub>2</sub>). Il permet, sous l'action de la COX, la formation de la prostaglandine (PG) G<sub>2</sub> puis de la PGH<sub>2</sub>. Cette dernière est, par la suite, métabolisée par l'intervention de différentes enzymes en PGD<sub>2</sub>, PGE<sub>2</sub>, PGI<sub>2</sub>, PGF<sub>2α</sub> et également en thromboxanes A<sub>2</sub> (TXA<sub>2</sub>) [18]. Ces substances, également appelées prostanoïdes, sont des médiateurs lipidiques impliqués dans de nombreux phénomènes physiologiques et physiopathologiques [19].

Sous des conditions homéostatiques normales, la COX-1 permet la production de prostanoïdes régulant des fonctions physiologiques essentielles tels que la production de la muqueuse gastrique, le maintien de la fonction rénale et l'agrégation plaquettaire [20].

La COX-2 est faiblement détectée sous ces conditions, mais elle est rapidement induite en réponse à de nombreux stimuli et favorise la production de prostanoïdes inflammatoires [21].

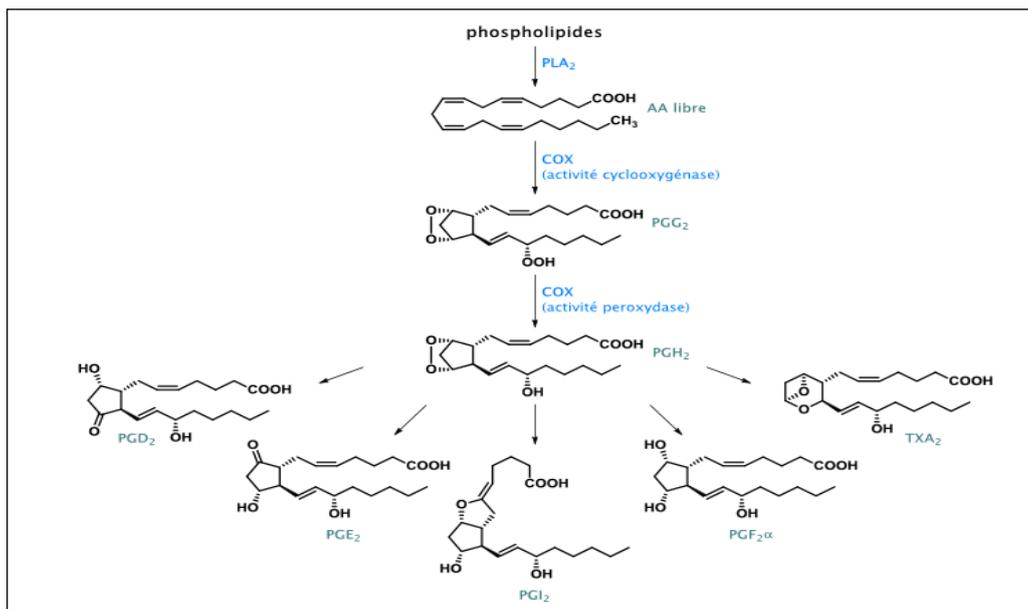


Figure.07: La cyclooxygénase dans le métabolisme de l'acide arachidonique [22]

## 1.7. La COX-2 et l'inflammation

L'inflammation est définie comme l' « ensemble des modifications vasculaires, tissulaires et produites chez les êtres pluricellulaires par toute atteinte à leur intégrité tissulaire ». Elle

constitue le mode de réponse le plus fréquent de l'organisme face à une irritation d'origine variable : infection, traumatisme mécanique ou chimique, trouble métabolique, brûlure, irradiation [23].

Des stimuli pro-inflammatoires peuvent induire la COX-2 [24]. De ce fait, la réaction inflammatoire est associée à une élévation du taux de  $PG_S$  résultant de la surexpression de la COX-2. De plus, la  $PGE_2$  est le métabolite majoritairement détecté dans les processus inflammatoires [25].

La COX-2 représente ainsi une cible moléculaire de choix pour le traitement de l'inflammation.

Les anti-inflammatoires sont classés en deux catégories:

**-Les anti-inflammatoires stéroïdiens :** (AIS) ou les glucocorticoïdes constituent une vaste famille de substances dérivées du cortisol qui agissent à différents niveaux de la réaction.

Parmi les anti-inflammatoires stéroïdiens les plus puissants, on cite les glucocorticoïdes, les corticoïdes naturels (cortisol) et les corticoïdes de synthèse.

**-Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** forment un groupe hétérogène de substances qui agissent sur les produits de la réaction inflammatoire quelle que soit son origine.

## 1.8. Les inhibiteurs de la cyclooxygénase

L'inhibition de la COX représente le mécanisme d'action des AINS [26]. Ces molécules peuvent être réparties, selon leur mode d'action, en deux principales catégories : les AINS traditionnels, qui bloquent indifféremment l'action des isoformes de la COX, et les inhibiteurs spécifiques de la COX-2 [27].

### 1.8.1. Les AINS

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont parmi les médicaments les plus fréquemment prescrits dans le monde [28].

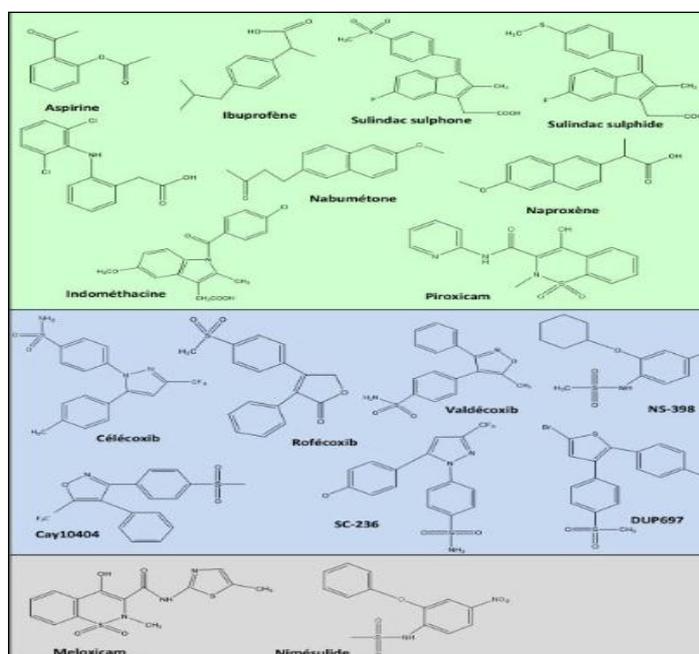
Plusieurs classifications ont été proposées, basées soit sur la structure des AINS, soit encore sur leurs modalités d'action et / ou leur sélectivité anti- COX.

### 1.8.2. Les inhibiteurs synthétiques

Après la validation de la COX en tant que cible thérapeutique en 1971 [29], plusieurs molécules ont été synthétisées et sont maintenant considérées comme principaux agents thérapeutiques pour le traitement et la prévention des maladies inflammatoires.

## 1.9. Les inhibiteurs spécifiques de la cyclooxygénase-2

Les inhibiteurs de COX-2 peuvent être séparés en trois catégories. Il y a tout d'abord les anti-inflammatoires non stéroïdiens classiques (en vert) qui sont capables d'inhiber l'activité de COX-1 et de COX-2. Puis, il y a les inhibiteurs spécifiques de COX-2, qui n'inhibent que l'activité de COX-2 (en bleu). Enfin, il y a le nimésulide et le méloxicam qui sont souvent désignés comme inhibiteurs préférentiels de COX-2 (en gris) en raison de leur capacité à inhiber COX-1 mais que pour les plus fortes posologies recommandées [30].



**Figure 08 : Classification des inhibiteurs spécifiques de la cyclooxygénase**

# **Chapitre 2**

## **Les flavonoïdes**

## 2.1. Introduction

Les flavonoïdes désignent une très large gamme de composés naturels et occupent une place prépondérante dans le groupe des phénols. Ils sont considérés comme des pigments quasi universels des végétaux, issus de leur métabolisme secondaire.

On estime que 2% environ du carbone organique photo-synthétisé par les plantes, soit quelques  $10^9$  tonnes par an, est converti en flavonoïdes [31].

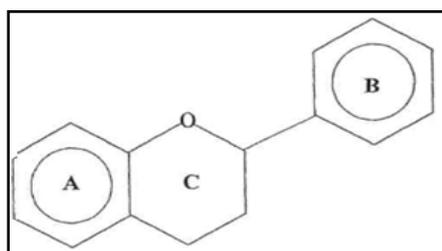
## 2.2. Définition et structure chimique des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des molécules d'origine végétale. Il s'agit de pigments donnant la coloration aux fleurs, fruits et dans certains cas aux feuilles.

Les principales propriétés des flavonoïdes sont anti-inflammatoires, protectrices des vaisseaux et anti-oxydantes [32].

Ces substances sont des dérivés du noyau flavone ou 2-phényl chromone [33] à 15 atomes de carbone (C6-C3-C6), constitués de deux noyaux aromatiques, que désignent les lettres A et B, reliés par un hétérocycle oxygéné, nommé C [34], portant des fonctions phénols libres, éthers ou glycosides.

On signale que le noyau flavone est lui-même un dérivé du noyau flavane de base.



**Figure 09: Structure des flavonoïdes [34]**

## 2.3. La biosynthèse des flavonoïdes

Les flavonoïdes résultent de la condensation de 3 groupements acétates (fournis sous forme d'acétyles CoA) avec l'acide 4' (hydroxy) cinnamoyl-CoA ; cette condensation conduit à la

formation de 2 noyaux benzéniques A et B réunis par une chaîne de 3 atomes de carbones (hétérocycle C).

La chalcone synthase ou flavone synthase (2<sup>ème</sup> enzyme clé de ce métabolisme) est un complexe multi-enzymatique comprenant trois sites, chacun d'eux assurant successivement l'addition des unités malonates, l'accepteur est l'acide p-(OH) cinnamique ou l'acide caféique.

Les flavonoïdes sont synthétisés au niveau des chloroplastes à partir de cinnamoyl-CoA (provenant du reticulum endoplasmique). Certaines molécules flavoniques quittent les chloroplastes et s'accumulent dans les vacuoles (anthocyanes). Selon le degré d'oxydation de l'hétérocycle formé en général par condensation avec un OH phénolique du noyau A et la chaîne latérale de l'acide cinnamique, on distingue un grand nombre de variétés de flavonoïdes [35].

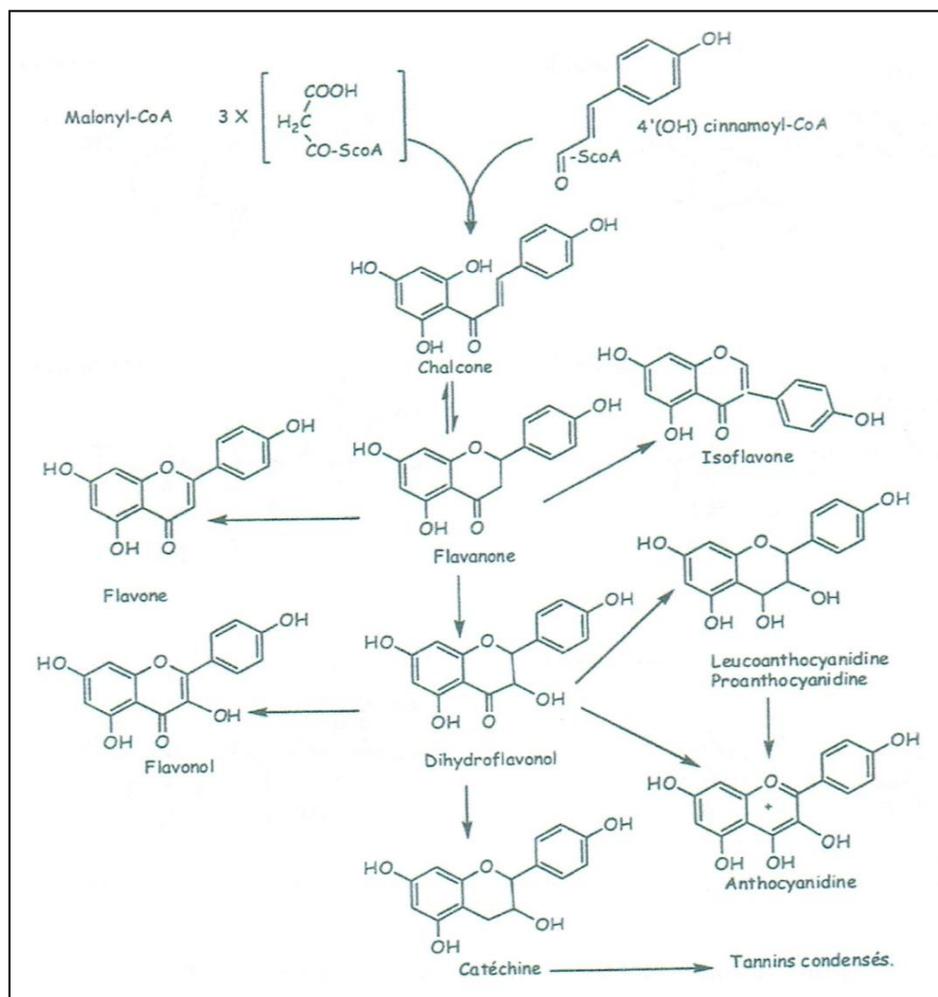


Figure 10 : Biosynthèse des flavonoïdes [35]

## 2.4. La localisation des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont largement répandus dans les légumes. De nombreux travaux montrent que certains fruits et légumes sont très riches en flavonols, flavones et flavanones.

Le tableau suivant représente la localisation de différentes classes des flavonoïdes :

**Tableau 02 : Exemple d'aliments où les flavonoïdes sont présents**

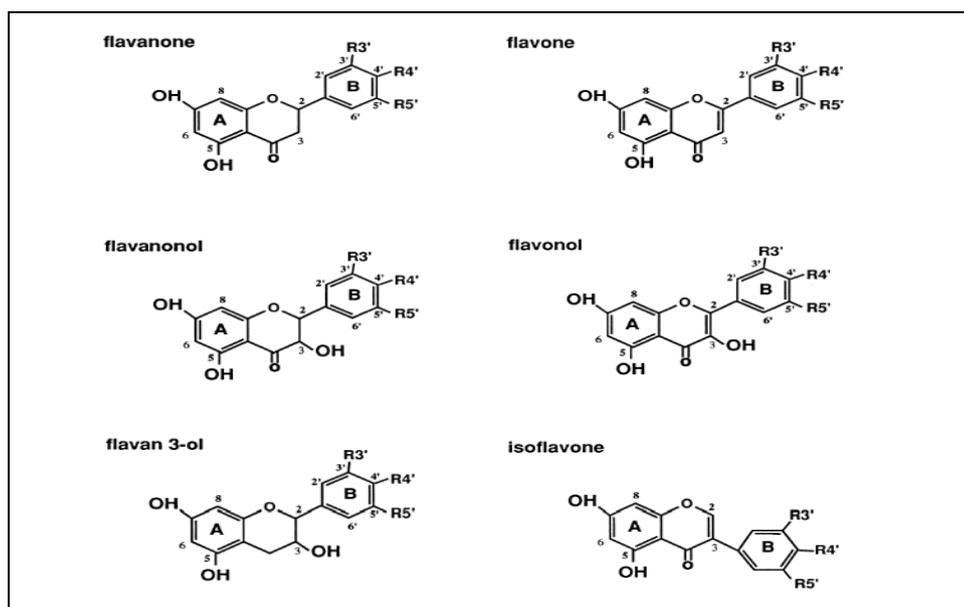
Flavonoïdes	Aliments
Flavonols	Oignon, Poireau, Brocolis, Pommes, thé.
Flavones	Persil, Céleri
Flavanones	Fruits du genre citrus
Isoflavones	Graines de soja
Flavan3-ols.	Thé noir, Thé vert, Cacao, Chocolat

## 2.5. Principales classes des flavonoïdes

Tous les flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune et de ce fait possèdent le même élément structural de base.

Ils peuvent être regroupés en différentes classes selon le degré d'oxydation du noyau pyranique central, le noyau B relié à l'hétérocycle C dans les positions 2 ou 3 (**Figure 03**)

- ❖ Dans la position 2 : le flavonoïde est appelé flavane
- ❖ Si la position 4 de la flavane porte un groupement carbonyle la flavane est appelé flavanone.
- ❖ Si la liaison C2-C3 dans le squelette de la flavanone est insaturée le composé est nommé flavone.
- ❖ Si le squelette est substitué en position 3 par un groupement hydroxyle il est désigné par le nom de flavonols [35].
- ❖ Si la position 4 de la flavane porte un groupement carbonyle la flavane est appelé flavanone.
- ❖ Si le squelette est substitué en position 3 par un groupement hydroxyle il est désigné par le nom de flavonol [36].



**Figure 11: Structure de quelques classes des flavonoïdes [36]**

## 2.6. Propriétés biologiques

Les flavonoïdes sont des substances naturelles retrouvées dans les fruits, les végétaux, les racines, les fleurs, le thé. Ces substances, grâce à leurs propriétés antioxydantes sont capables de moduler l'activité de certaines enzymes et de modifier le comportement de plusieurs systèmes cellulaires, suggérant qu'ils pourraient exercer une multitude d'activités biologiques : notamment des propriétés vasculo-protectrices, anti-hépatotoxiques, antiallergiques, anti-inflammatoires, antiulcéreuses et même anti-tumorales significatives [37].

### 2.5.1. Activité anti-inflammatoire

*In vitro*, plusieurs flavonoïdes sont capables de modifier le métabolisme de l'acide arachidonique plaquettaire. C'est ainsi que la myricétine et la quercétine bloquent l'action des cyclo-oxygénase et lipoxygénase à des concentrations relativement élevées. A faibles concentrations, c'est la lipoxygénase qui est inhibée préférentiellement.

Plusieurs études démontrent que ces composés possèderaient une bonne activité anti-inflammatoire. L'héspéridine, administrée par voie sous-cutanée, présente une activité anti-inflammatoire significative chez le rat dans l'œdème [38].

### 2.5.2. Activité anti-tumorale

Plusieurs équipes de recherches [39] indiquent que les flavonoïdes peuvent réduire le risque de cancer et améliorer la santé de l'homme.

- **La quercétine**, se trouve généralement dans le brocoli, les pommes, les raisins, le thé et les feuilles vertes des légumes. Connue comme un agent antioxydant et anti-inflammatoire puissant, elle a prouvé son efficacité dans la prévention et la modulation de différents types de cancers [40].

Plusieurs études [41] montrent l'effet thérapeutique du **kaempférol** dans le cancer de l'ovaire. Ce composé possède une activité anti-angiogénique et par conséquent, induit l'apoptose et réduit la croissance tumorale dans les lignées cellulaires du cancer ovarien humain.

**La myricétine** est un flavonoïde, se trouvant naturellement dans les raisins, et plusieurs autres fruits et légumes, caractérisés par leur pouvoir anticancéreux. Dans le cancer du pancréas, la myricétine induit l'apoptose *in vitro*, diminue la propagation métastatique des tumeurs pancréatiques.

Cette molécule inhibe aussi la prolifération et la migration des cellules cancéreuses de la vessie par l'induction de l'arrêt du cycle cellulaire dans la phase G2 / M et provoque également une diminution de la production de MMP-9 qui réduit considérablement la croissance tumorale dans un modèle de xénogreffe [42].

-**L'apigénine** présente principalement dans le persil et le céleri, est considérée comme un agent anticancéreux. Effectivement, l'apigénine inhibe la croissance de la tumeur prostatique par un mécanisme épigénétique, se traduisant par un arrêt du cycle cellulaire et l'apoptose chez des souris nues.

### 2.5.3. Effets protecteurs vasculaires

La principale propriété initialement reconnue aux flavonoïdes est d'être : veino-actifs [42]. Ils agissent sur les vaisseaux sanguins sous forme d'activité vitaminique (P) [43], pour

diminuer la perméabilité des capillaires sanguins et renforcer leur résistance [45]. Cette activité intervient dans le maintien d'une perméabilité vasculaire normale.

D'autres flavonoïdes sont responsables d'une augmentation de la résistance des capillaires. Cette activité serait en rapport avec les effets de certains flavonoïdes sur les plaquettes, les leucocytes et sur les enzymes intervenant dans la coagulation sanguine.

#### **2.5.4. Propriétés anti hépatotoxiques**

Des flavonoïdes issus de *Silybum marianum* (chardon marie) ont été utilisés en médecine traditionnelle dans le traitement des affections hépatiques. Divers travaux révèle l'activité hépato-protectrice de ces substances, mais le mécanisme d'action de cette protection n'est pas encore bien élucidé [46].

Des études montrent que la quercétine, issue d'*Artemisia scoparia*, possède une activité protectrice vis-à-vis de l'hépatotoxicité du paracétamol chez le rat et la souris [47].

#### **2.5.5. Propriétés antiallergiques**

Les flavonoïdes agissent par inhibition des enzymes qui favorisent la libération d'histamine à partir des mastocytes et des basophiles : l'AMPc phosphodiesterase et la  $Ca^{++}$  ATPase.

En effet, la quercétine exerce un puissant effet inhibiteur de la libération d'histamine à partir des mastocytes [47].

#### **2.5.6. Activité anti-ulcérogène**

Les flavonoïdes sont capables de protéger la muqueuse gastrique contre divers agents ulcérogène. L'hypolétine-8-glucose, flavonoïde présent dans diverses espèces du genre sidérites, présente une activité anti-ulcérogène significative.

La naringine et la quercétine exercent également une activité anti-ulcérogène mise en évidence chez le rat dont l'ulcère gastrique a été induit par l'éthanol [48].

#### **2.5.8. Autres effets biologiques**

En plus des propriétés déjà citées, les flavonoïdes exercent également plusieurs autres activités dont:

- ✓ L'activité : Antidiabétique [49].
- ✓ Anti cardiovasculaire [50].
- ✓ Antinéoplasique [51].
- ✓ Antibactériennes [52].
- ✓ Antiviraux [53].

**Chapitre 3**  
**Inhibition de la COX-2 par les  
flavonoïdes**

### 3.1. Introduction

Les flavonoïdes constituent une catégorie de composés d'origine végétale présentant une activité inhibitrice sur la COX et certains d'entre eux sont des inhibiteurs spécifiques de la COX-2 [54]. L'effet des flavonoïdes sur la COX-2 est complexe, plusieurs travaux réalisés *in vitro* révèlent que ces composés peuvent inhiber l'induction et ou l'activité de la COX-2.

### 3.2. Les flavonoïdes

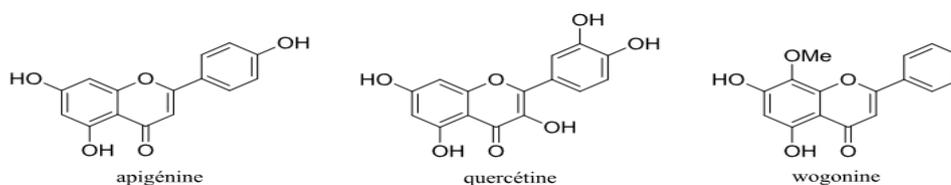
Les flavonoïdes peuvent supprimer l'activité de transcription de la COX-2 par l'inhibition de la phosphorylation de signal de voies de transduction. Structuellement, le nombre de groupes hydroxyle sur le cycle B peut être liée à la conformation moléculaire qui influe sur les interactions entre les flavonoïdes et les enzymes telles que la tyrosine kinase et de la protéine kinase C qui sont impliquées dans l'activité de transcription de la COX-2.

Flavonoïdes et flavones contenus dans les aliments ont été étudiés comme inhibiteurs sélectifs de la COX-2. La 5,7-dihydroxy flavonol (galangine) avec un  $IC_{50}$  de 5,5  $\mu M$ , s'est montrée le composé le plus actif.

L'apigénine et la quercétine, par exemple, sont capables de moduler l'expression de la COX-2. Raso et son équipe ont démontré que ces deux flavonoïdes réduisent à 0,5 ; 5 et 50  $\mu M$ , manière dépendante de la concentration, l'expression de la COX-2 ainsi que la production de  $PGE_2$ , sur une lignée cellulaire de macrophages de souris J774A.1 stimulés par du lipopolysaccharide (LPS) [55]. Sur des macrophages murins RAW 264.7 activés par du LPS, l'apigénine à 5 $\mu M$  inhibe l'expression de la COX-2 de 50% environ. Sur la même lignée et à 15 $\mu M$ , cette flavone inhibe la production de  $PGE_2$  de plus de 50% [55].

La wogonine, par exemple, a une action inhibitrice à la fois sur l'expression et l'activité de la COX-2. Les travaux de Wakabayashi et Yasui ont révélé que cette flavone, à une concentration supérieure ou égale à 10 $\mu M$ , atténue l'expression de la COX-2 dans des macrophages RAW 264.7 stimulés par du LPS [56]. Dans un modèle d'étude analogue, cette molécule inhibe la production de  $PGE_2$  avec un  $IC_{50}$  de 0,3 $\mu M$  [57].

Les structures des trois flavonoïdes cités ci-dessus sont représentées sur la figure 08.



**Figure.08 : Exemples de flavonoïdes inhibant la COX-2**

L'étude des relations entre la structure et l'activité anti-inflammatoire révèle qu'une double liaison en C-2/C-3 et une fonction carbonyle à la position 4 des flavonoïdes sont des éléments structuraux très favorables à leur action inhibitrice vis-à-vis de COX-2 et sur la production de PGE<sub>2</sub> [57]. Cependant, dans le travail réalisé par Takano-Ishikawa et ses collaborateurs, les flavanones, sans la double liaison C-2=C-3, se sont montrées plus actives que les flavonols sur la production de PGE<sub>2</sub> [58].

L'activité inhibitrice des flavonoïdes sur la COX-2, appartenant à la catégorie des flavanones, flavones, flavonols ou isoflavones et dont la structure comporte des fonctions hydroxyles, a été modélisée par des méthodes *in silico*. Ces flavonoïdes se lient avec les acides aminés du site actif de la COX-2, via des interactions ioniques, et de manière comparable aux inhibiteurs synthétiques de cette enzyme [59].

D'autres études plus poussées révèlent que la génistéine, la rhamnétine, la quercétine et la catéchine peuvent jouer le rôle d'inhibiteurs potentiels de cette enzyme avec de très faibles valeurs de leur IC<sub>50</sub> (20,7 ; 18,6 ; 10 ; 1,45 μM respectivement) [55, 56]. Ces molécules naturelles présentent une activité inhibitrice comparable à celle des coxibs mais avec moins voire même sans effets secondaires.

D'autres dérivés de flavonoïdes naturels telle la chryisine (5,7-dihydroxy flavone) ont montré une activité anti-inflammatoire intéressante vis-à-vis de COX-2 ou sur la production de PGE<sub>2</sub> catalysée par cette enzyme [59].

Les flavonoïdes avec un ortho di-hydroxyl (fragment catéchol) dans les cycles A et B sont des inhibiteurs de la COX-2 plus forts que ceux ayant un groupement 3-OH libre. La présence d'une double liaison C2-C3 semble être un déterminant majeur de l'activité de COX.

L'apigénine est l'inhibiteur le plus puissant de l'activation de la transcription de la COX-2 et iNOS, bloquant l'activation induite du NF-KB par le LPS, et par conséquent, la suppression de l'activité du promoteur de la COX-2 [60].

Woo et ses collaborateurs ont étudié l'effet de la chryisine sur l'expression de la COX-2 dans le lipopolysaccharide (LPS) activés par des cellules RAW 264.7. La chryisine a diminué de manière significative la protéine et l'expression de l'ARNm de la COX-2, d'une manière dépendante de la dose [61].

### 3.3. Les plantes

Les plantes sont depuis toujours une source essentielle de médicaments. Elles sont capables de produire une grande diversité de produits qui ne participent pas à leur métabolisme de base. Parmi ces composés, les flavonoïdes sont des substances importantes du fait qu'ils possèdent de nombreuses propriétés biologiques, notamment thérapeutiques, pharmaceutiques et alimentaires. La revue bibliographique de Hong et son équipe, a permis de choisir 4 plantes ubiquitaires, les plus actives contre la COX-2 pour les présenter dans ce travail [62].

#### 3.3.1. Le curcuma (الكركم)

Le curcuma, encore appelé "Safran des Indes", est une plante vivace qui pousse naturellement en Inde, en Asie du sud-est et en Chine. Depuis, elle s'est étendue partout où le climat a permis son développement et sa culture.

Le curcuma (*Curcuma longa*, famille des Zingibéracées), genre de la famille du gingembre, compte quelque quarante espèces de vivaces à tubercules ou à rhizomes, répandues dans les régions à précipitations très saisonnières d'Asie tropicale et d'Australie septentrionale.

Ces plantes portent de larges feuilles ressemblant aux cannas, elles peuvent former de grosses touffes d'environ 1 m de hauteur.



**Figure 12: Branche de curcuma**

### 3.3.1.1. Composition chimique

La poudre de curcuma issue du rhizome séché est chimiquement constituée de composés volatiles et non volatiles :

**a- Les huiles essentielles** : La fraction volatile représente environ 6 à 7% de l'ensemble. Elle est obtenue par distillation. De couleur jaune, elle est composée d'huiles essentielles volatiles, dont les principaux composés chimiques sont des monoterpènes et des sesquiterpènes pour environ 60%, le zingibérène pour 25%, ainsi que d'autres éléments présents en faibles concentrations (atlantone, cinéole, dphallandrène...) [63].

**b- La fraction non volatile** : Elle comprend les curcuminoïdes et autres composants :

**-Les curcuminoïdes** (environ 5 à 8%) sont des antioxydants très puissants, qui pourraient expliquer un certain nombre des indications médicinales traditionnelles de cette plante, notamment pour le traitement de divers troubles inflammatoires dont les douleurs rhumatismales.

**-Autres composants** : Le rhizome du curcuma est riche en amidon (45 à 55%) et autres glucides (presque 70% en tout). Il contient aussi des protéines, 6,3% dont la turmérine, un peptide hydrosoluble [64], des lipides à hauteur de 5% environ et 3,5% de minéraux.

- Le curcuma contient également des flavonoïdes et des composés phénoliques.

### 3.3.1.2. Pharmacocinétique

La caractéristique principale du curcuma est l'inhibition de la COX2 à 74%.

Grâce à sa composition chimique, il se montre capable d'interférer sur un certain nombre de voies métaboliques, et présente plusieurs activités biologiques telles que [64]:

- ✓ anti-inflammatoire
- ✓ anti-oxydante
- ✓ anti-thrombotique : inhibition de l'agrégation plaquettaire
- ✓ antiulcéreuse
- ✓ anti-tumorale.

### 3.3.2. Gingembre (الزنجبيل)

Le gingembre ou *Zingiber officinale* est une plante tropicale, de la famille des *Zingiberaceae*, vivace, herbacée, issue d'un rhizome, d'origine asiatique.

Cette plante est reconnue pour son action anti-COX2 avec un pourcentage qui peut aller jusqu'à à 66,8% [65].



**Figure 13: racine de gingembre**

#### 3.3.2.1. La Composition chimique et l'activité biologique du gingembre

Le rhizome est **très riche en amidon**, environ 60%. Il contient aussi des protéines, des graisses, de l'huile essentielle et de la résine, et comporte également un grand nombre de constituants :

- ✓ gingérol,
- ✓ bêta-carotène,
- ✓ capsaïcine,
- ✓ acide caféique,
- ✓ curcumine,
- ✓ flavonoïdes,

Ces constituants ont une activité *in vitro* confirmée par la phytothérapie clinique. Dans une étude sur l'épithélium des voies aériennes, le 8-paradol et le 8-shogaol, utilisés en médecine pour traiter les inflammations et les rhumatismes, ont montré une activité inhibitrice vis-à-vis de la COX-2 d'une manière dose dépendante [66].

Les extraits du rhizome du gingembre sont de puissants inhibiteurs de la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes, comme ils inhibent la production du TNF- $\alpha$  en agissant sur l'expression des gènes.

L'extrait acétonique inhibe l'inflammation de la membrane chorioallantoïque des œufs de poule.

L'huile essentielle de gingembre se montre anti-inflammatoire dans une étude sur des rats souffrant d'arthrite chronique sévère. L'administration de ces huiles par voie orale entraîne une suppression significative de l'œdème de la patte et de la congestion locale.

Plusieurs études, démontrent que le gingembre est un antimigraineux, et qu'il est très efficace contre les nausées [67].

### 3.3.3. Cannelle (القرفة)

**La cannelle** ou encore *Cinnamomum verum*, *Cinnamomum cassia*, appartient à la famille des lauracées (*Lauraceae*). Cette substance végétale aromatique provient de l'écorce interne du cannelier. Sa forme d'origine ressemble à de petits tubes, mais on la consomme souvent moulue. Très appréciée pour sa saveur parfumée, elle est également riche en antioxydants potentiellement bénéfiques pour la santé [68].

Elle possède un pouvoir inhibiteur vis-à-vis de la COX-2 qui peut aller jusqu'à 81,7%.



**Figure 14 : Bâtonnets de cannelle**

#### 3.3.3.1. Description botanique de la cannelle

La cannelle connue sous le nom de "cannelle de Ceylan", originaire du Sri Lanka, est souvent utilisée en association avec le curcuma, le gingembre, la muscade, le clou de girofle ou la cardamome. Parfumant le vin, la cannelle est également incorporée à bon nombre de plats, qu'ils soient sucrés ou salés.

Se cultivant à partir de semis ou de boutures, le cannelier peut atteindre 15 m de haut. En fonction de son espèce, il devient arbre ou reste arbrisseau. Ne supportant pas les températures inférieures à 15 °C, il ne vit que dans les régions tropicales ou subtropicales.

### 3.3.3.2. Composition de la cannelle

La cannelle est constituée de deux parties [69]:

**a-Parties utilisées :** L'écorce récoltée est utilisée pour récupérer l'amidon et les oligomères proanthocyanidoliques. Les feuilles, quant à elles, sont pilées puis broyées, pour donner de l'huile essentielle. Les troncs, mis à nu, sont coupés au ras du sol, pour laisser la place aux nouvelles pousses, en vue de récoltes futures.

**b-Principes actifs :** La cannelle comprend d'innombrables antioxydants, utiles pour lutter contre certains cancers et maladies cardio-vasculaires. Favorisant le transit intestinal, cette plante est riche en fer (8,3 mg), en magnésium (60mg/100g) et en fibres alimentaires.

Connue et utilisée depuis longtemps par la médecine traditionnelle, elle présente de nombreuses propriétés qui permettent de soigner ou de soulager les personnes souffrant de certaines pathologies. En effet, elle intervient pour [70]:

- combattre les troubles intestinaux ou l'asthénie
- favoriser la disparition des nausées
- calmer les douleurs dentaires
- diminuer la fatigue faisant suite à un état grippal ou à un rhume
- donner de l'énergie
- réguler le diabète

### 3.3.4. Le Giroflier (القرنفل)

Le giroflier ou girofle est un arbre de la famille des Myrtacées. Il est originaire d'Indonésie et son nom botanique est *Eugenia caryophyllata*. Cet arbre mesure en moyenne de dix à douze mètres. Il peut atteindre jusqu'à vingt mètres de haut [71].



**Figure 15: Clous de girofle**

Il se caractérise par des feuilles persistantes, ovales et coriaces. Les fleurs à quatre pétales blancs rosés s'épanouissent au printemps ou en été selon le climat.

C'est cet arbre qui produit les fameux clous de girofle : il s'agit des boutons floraux qui sont cueillis avant l'épanouissement de la fleur puis séchés au soleil.

#### **3.3.4.1. Composition du girofle**

Le girofle est connu pour ses nombreux bienfaits grâce à sa composition chimique. Les clous de girofle qui représentent les boutons floraux, sont les parties utilisées en phytothérapie, et d'où sera extraite l'huile essentielle (15%) [72]. Cette dernière est constituée de :

- Phénols de 70 à 85% (Eugénol, composé antibactérien, antiseptique et antifongique).
- Esters 15 à 20% (Benzoate d'eugényl), Sesquiterpènes 5 à 15% (Caryophyllène),
- Traces de : Monoterpènes, Monoterpénols, Oxydes, Cétones, Sesquiterpénols, Aldéhydes, 2% d'acide oléanique. On trouve, enfin, des traces de furfural et de vanilline.

#### **3.3.4.2. Les propriétés de girofle**

Le girofle est connu pour son inhibition de la COX-2 à 98% et ses diverses autres activités telles que [73] :

- Anti-infectieuse à large spectre et antiseptiques
- Antidouleurs même pour les dents
- Anticoagulante
- Stimulante digestive, intestinale et du système immunitaire

# **Conclusion générale**

L'inflammation constitue le mode de réponse le plus fréquent de l'organisme face à toutes sortes d'agression.

Elle contribue également au développement de nombreux troubles pathologiques tels que les cancers.

La réaction inflammatoire est associée à une élévation du taux de certains médiateurs lipidiques, les prostaglandines, qui sont impliqués dans de nombreux phénomènes physiologiques et physiopathologiques.

L'élévation de ces médiateurs résulte de la surexpression d'une enzyme inductible : la cyclooxygénase (COX-2). L'inhibition de cette dernière est une des approches les plus efficaces permettant de lutter contre l'inflammation.

Vu les effets secondaires des inhibiteurs synthétiques utilisés jusqu'à présent (AINS, AIS) les chercheurs se tournent de plus en plus vers les produits naturels. Parmi ces derniers les flavonoïdes dont le pouvoir inhibiteur vis-à-vis de la COX-2 a été prouvé par plusieurs équipes de recherche.

Les flavonoïdes font partie de la composition d'une variété de plantes dont le giroflier, la cannelle, le curcuma et le gingembre. Les résultats d'une étude *in vitro* ont démontré que ces quatre plantes inhibent la COX-2 avec des pourcentages de 98%, 81%, 74% et 66,8% respectivement.

A partir des données bibliographiques des travaux réalisés *in vitro*, nous remarquons que les composés naturels constituent une bonne alternative aux composés synthétiques utilisés dans le traitement de l'inflammation.

# Références bibliographiques

- [1] Copeland R.A., Williams J.M., Giannaras J., Nurenb S., Covington M., Pinto D., et al.- Mechanism of selectiv inhibition of the isoform of prostaglandin G/H Shyntase. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 1994., 91: 11202-1120.
- [2] Zarghi A., Arfaei S. - Selective COX-2 Inhibitors: A Review of Their Structure-Activity Relationships. *Pharmaceutical Research*, 2011., 10 (4) : 655-683.
- [3] Blobaum A. L., Marnett L. J. -Structural and functional basis of cyclooxygenase inhibition. *Medicinal Chemistry*, 2007., 50 (7) : 1425-1441.
- [4] Pioot d., Loll P.J., Garavito M. -The X-ray crystal structure of the membrane protein prostaglandin H2 synthase-1. *Nature*, 1994., 367: 243-249.
- [5] Knights K., Mangoni A., Miners J. -Defining the COX inhibitor selectivity of NSAIDs : Implications for understanding toxicity. *Expert Rev.*, 2011., 3 : 769-776.
- [6] Jouzeau J.Y., Daouphars M., Benani A., Netter P. - Gastroentérologie clinique et biologique. 2011., 111(10) : 5821- 5865.
- [7] Chandrasekharan N.V., Dai H., Roos K.L., Evanson N.K., Tomsik J., Elton T.S., Simmons D.L. et al.- Proceedings of the National Academy of Sciences. *United States of America*, 2002., 99 (21) : 13926-13931.
- [8] Chandrasekharan V., Simmons D.L. – The cyclooxygénases, *Génome Biol.*, 2004., 5(9): 241.
- [9] Marnett L.J. - *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 2009., 49 : 265-290.
- [10] Kurumbail R.G., Kiefer J. R., Marnett L. J. - Cyclooxygenase enzymes: catalysis and inhibition. *Current Opinion in Structural Biology*, 2001., 11 (6) : 752-760.
- [11] Hinz B., Brun K.- Cyclooxygenase-2 10 years later. *J. Exp. Pharmacol.*, 2002 ., 300: 367-75.
- [12] Nantel F., Denis D., Gordon R., Northey A., Cirino M., Metters K.M., - Distribution and regulation of cyclooxygenase-2 in carrageenan induced inflammation . *Br. J. Pharmacol.*, 1999., 128: 853-9.
- [13] Tanabe T., Tohnai N., -Cyclooxygenase isozymes and their gène structures and expression. *Prostaglandins Other Lipid Médiat*, 2002., 68-69: 95-1 14.
- [14] Fletcher B.S., Kujubu D.A., Perrin D.M., Herschman H.R., - Structure of the mitogen-inducibleTIS10 gene and demonstration that the TIS10-encoded protein is a functional prostaglandin. *J. Biol. Chem.*, 1992., 267: 4338-4344.
- [15] Christian J., - Effet antalgique des inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 2. 2004., 91, (1) : 125 -131.

- [16] Kiefer J.R., Kurumbail R.G., Stallings W.C., Pawlitz J.L., - Structure of celecoxib bound at the COX-2 active site. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 2010., 10, 2210.
- [17] Hinz B., Brun K. - Cyclooxygenase-2 10 years later. *J. Pharmacol Exp.*, 2002.,300: 367-75.
- [18] Rizzo M.T. - Cyclooxygenase-2 in oncogenesis. *Clinica Acta.*, 2011., 412 : 671-687.
- [19] Astudillo A. M., Balgoma D., Balboa M.A., Balsinde J. - *Biochimica et Biophysica Acta. Molecular and Cell Biology of Lipids*, 2012., 1821 (2) : 249-256.
- [20] Cryer B., Dubois A. - *Prostaglandins & Other Lipid Mediators* .1998., 56 : 341-361.
- [21] Warner T.D., Mitchell J.A., - Proceedings of the National Academy of Sciences. *United States of America*, 2002., 99 : 13371-13373.
- [22] Méric J.B., Rottey S., Olausson K., Soria J.C., Khayat D., Rixe O., Spano J. P. - *Critical Reviews in Oncology/Hematology* . 2006., 59 (1) : 51-64.
- [23] Defranceschi M. - *Chimie et médicaments* Ellipses Edition, Paris, 2011., p 79-85.
- [24] García A., Guillamon E., Villares A., Rostagno M.A., Martinez J. A., - *Inflammation Research* . 2009, 58 (9): 537-552.
- [25] Gallin J. I., Synderman R. - In *Inflammation: Basic Principles and Clinical Correlates*, Lippincott Williams & Wilkins. Washington, 1999., 349-360.
- [26] Elia G., Polla B.S., Rossi A., Santoro M.G., -Induction of ferritin and heat shock proteins by Prostaglandin A1 in human monocytes. *Eur. J. Biochem*, 1999., 264: 736-745.
- [27] Chakraborti A. K., Garg S. K., Kumar R., Motiwala H.F., Jadhavar P. S. - *Current Medicinal Chemistry*, 2010., 17 (15) : 1563-1593.
- [28] Derrier M., Mercatello A. - Place des anti-inflammatoires non stéroïdiens en période périopératoire. Intérêt et limites. *Anesthésie et Réanimation*, 1997., 16 : 498-520.
- [29] Vane J.R. - Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature-New Biology*, 1971., 231 : 232-235.
- [30] Sobolewski C., Cerella C., Dicom M., - The role of cyclooxygenase-2 in cell proliferation and cell death in human malignancies. *Int.J. Cel. Biol* , 2010., 215 :53-58
- [31] Middleton. J.R., Chithan.K. - The impact of plant flavonoids on mammalian biology implications for immunity inflammation and cancer. *J. R. Soc. Med.*1986., 83 :159-160.
- [32] Xavier G., - Les flavonoïdes pourraient prévenir le diabète de type 2. 2014., 68-72.

- [33] Milane ., - La quercétine et ses dérivés : molécules à caractère pro-oxydant ou capteurs de radicaux libres études et applications thérapeutiques . Thèse de doctorat Strasbourg, 2004.
- [34] Dacosta.E., - Les phytonutriments bioactifs. *Yves. Dacosta*, (Ed) Paris. 2003., 317.
- [35] Merghem.R., - Eléments de biochimie végétale. Ed Bahaeddine. 2009.
- [36] Boud et A. M - L'usine chimique. 9<sup>ème</sup> conférence de l'université de tous les Savoirs . In France, 2000., 1-16.
- [37] Athamena S., - Etude quantitative des flavonoïdes des graines de *Cuminum cyminum* et les feuilles de *Rosmarinus officinalis* et l'évaluation de l'activité biologique. Thèse de magister de l'Université de Batna, 2009.
- [38] Ghedira K., - Les flavonoïdes : propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *bio .med.*, 2005., 4: 162-169.
- [39]Galati E.M., Monforte M.T., Kirjavainen S., Forestieri A.M., Trovato A., Tripodo M.M et al., - Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid. *antiinflammatory and analgesic activity*, 1994., 40(11): 709-12.
- [40] Havsteen, BH. - The biochemistry and médicale signifiante of the flavonoids pharmacology and therapeutic. 2002., 96: 67-202.
- [41] Marchand L.L., - Cancer preventive effects of flavonoids. *Biomedicine Pharmacotherapy*, 2002., 56: 296-301.
- [42] Beretz A., Cazenave J.P., - Old and new natural products as the source of modern antithrombotic drugs. 1991., 57(7): 68-72.
- [43] Shih C.M., Lin H., Liang Y.C., Lee W.S., Bi W.F., Juan S.H., - Concentration-dependent differential effects of quercetin on rat aortic smooth muscle cells. 2004., 496 (1-3): 41-8.
- [44] Gilani A.H., Janbaz K.H., Shah B.H., - Quercetin exhibits hepatoprotective activity in rats. *Biochem*, 1997., 25 (4): 619.
- [45] Andriantsitohaina R., -Regulation of vascular tone by plant polyphenols: Role of Nitric oxide. *Gen. Physiol. Biophys*, 1999., 18 (1): 3-5.
- [46] Formica J.V., Regelson W., - Review of the biology of quercetin and Related bioflavonoids. *Food Chem Toxicol*, 1995., 33: 1061-80.
- [47] Beil W, Birkholz C, Sewing K.F., - Effects of flavonoids on parietal cell acid secretion gastric mucosal prostaglandin production. *Arzneimittel forschung*, 1995., 45 (6): 697-700.

- [48] Ong K.C., Khoo H.E., - Biological effects of myricetin. *Gen. Pharmacol*, 1997., 29 (2): 121-6.
- [49] Ursini F., Tubaro F., Rong J., et al., - Optimization of nutrition: polyphenols and vascular protection . 1999., 57 (8): 241-9.
- [50] Yadava R.N., Tiwari L.,- A potential antiviral flavone glycoside. *J. Nat. Prod. Res.*, 2005., 7(2): 185-8.
- [51] Jassim S.A., Naji M.A., - Novel antiviral agents: a medicinal plant Perspective. 2003., 95 (3): 412-27.
- [52] Gonçalves L.S., Leitão S.G., Monache F., - *In vitro* antiviral Effect of flavonoid-rich Against acyclovir-resistant herpes simplex virus type 1. *Phytomedicine*, 2001., 8 (6): 477-80.
- [53] Gherib M., - Etude des activités antimicrobienne et antioxydante des huiles essentielle. *Sahariensis Artemisia*, 2004., 11 : 1-20.
- [54] Kim H.P., Son K.H., Chang H.W., Kang S.S.,- Anti-inflammatory plant flavonoids and cellular action mechanisms-. *Pharmacol Sci.*, 2004., 96(3): 229-45.
- [55] Sarkar, F.H., Li, Y.,- Mutation Research/Fundamental and Molecular Mechanisms of Mutagenesis. 2006., 555 (1): 53-64.
- [56] Hassan M., Vahid S., Rahim H., Seyed H., Seyed M.,- Comparative Protective Effect of Hawthorn Berry Hydroalcoholic Extract, Atorvastatin, and Mesalamine on Experimentally Induced Colitis in Rats-*Med Food*. 2013., 16(7): 593–601.
- [57] Ylva N., Therese R., Premila P., Helena D., Lars B-Development of a Radiochemical Cyclooxygenase-1 and -2 in Vitro Assay for Identification of Natural Products as Inhibitors of Prostaglandin Biosynthesis-*at. Prod*. 1998., 61 (1): 2-7.
- [58] Jacob V., Hagai T., Soliman K., - *Current Organic Chemistry*, 2011., 15(15) : 2641-2657.
- [59] Kim H.P., Son K.H., Chang H.W., KANG S.S., - *Journal of Pharmacological Sciences*, 2004., 96 (3): 229-245.
- [60] Jachak S.M., - *Current Medicinal Chemistry*, 2006., 13(6): 659-678.
- [61] Prasad S., Phromnoi K., Yadav V. R., Chaturvedi M.M., Aggarwal B.B., - *Planta Medica*, 2010., 76 (11): 1044-1063.

- [62] Hong C.H., Hur S.K., Oh O.J., Kim S.S.,- Evaluation of natural products on inhibition of inducible cyclooxygenase (COX-2) and nitric oxide synthase (iNOS) in cultured mouse macrophage cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 2002., 83 (1) :153-159.
- [63] Dohare P., Garg U., et al., - Neuroprotective efficacy and therapeutic window of curcuma oil: in rat embolic stroke model. *BMC. Complement Altern. Med.*, 2008., 8:55.
- [64] Jansen C.M., Grubben J.H., Cardon D. -Ressources végétales de l'Afrique tropicale 3. Colorants et tanins. *PROTA*, 2005., 238.
- [65] Goel A., Kunnumakkara A.B., Aggarwal B.B.- La curcumine comme (Curcumine) de la cuisine à la clinique. *Biochem Pharmacol*, 2008., 75 : 787-809.
- [66] Jolad S.D., Lantz R.C., Chen G.J., Bates R.B., Timmermann B.N., et al., -processed dry ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS-stimulated PGE2 production. *Phytochemistry*, 2005., 66(13): 1614-35.
- [67] Gelais A., - Etude de la composition chimique et de l'activité biologique de *Dirca palustris*. Mémoire de maîtrise, Université du Québec à Chicoutimi .2014., (18) : 5011-5630.
- [68] Willcox J.K., Ash S.L., Catignani G.L.,- Antioxidants and prevention of chronic disease . *Crit Rev. Food Sci. Nutr.*, 2004., 44(4):275-95.
- [69] Merr L., Perry L., - *Syzygium aromaticum* . 2002., 4 : 215-230.
- [70] Hong C., Hur S., Oh J., Kim S., Nam K., Lee S., -Evaluation of natural products on inhibition of inducible cyclooxygenase (COX-2) and nitric oxide synthase (iNOS) in cultured mouse macrophage cells. *J. Ethnopharmacol* , 2002., 83(1-2): 153-9.
- [71] Chaieb K., Zmantar T., Ksouri R., Hajlaoui H., Mahdouani K., Abdely C., Bakhrouf A., - Antioxidant properties of the essential oil of *Eugenia* . 2005., 58- 63.
- [72] Laurent D., Alain L., Henry S., - Importance des lactones dans les arômes alimentaires, structure, distribution, propriétés sensorielles et biosynthèses. *sciences des aliments*, 1994., 14 : 17-50.
- [73] Bakkali F., Averbeck S., Averbeck D., et al.,- Biological effects of essential oils -A review. *Food and Chemical Toxicology*, 2008., 46 : 446-475.

## Résumé

Le présent travail s'articule autour l'inhibition d'un enzyme impliqué dans de divers phénomène physiopathologique et principalement dans le phénomène inflammatoire (le cyclooxygénase COX-2).

L'inhibition de ce dernier est assurée par des molécules synthétiques AIS et AINS, mais vu l'effet secondaire et indésirable de ces substance, les chercheurs se sont tourné vers des composé naturel.

Dans ce contexte, notre choix est porté sur des composés d'origine végétale, issu de leur métabolisme secondaire (flavonoïdes, huiles essentielles, ...).

Ces derniers font partie de la composition d'une variété de plantes dont le giroflier, la cannelle, le curcuma et le gingembre. Les résultats d'une étude *in vitro* ont démontré que ces quatre plantes inhibent la COX-2 avec des pourcentages de 98%, 81%, 74% et 66,8% respectivement.

A partir des données bibliographiques des travaux réalisés *in vitro*, nous remarquons que les composés naturels constituent une bonne alternative aux composés synthétiques utilisés dans le traitement de l'inflammation.

### ملخص

يستند هذا العمل على تثبيط انزيم يشارك في مختلف العمليات الفيزيولوجية المرضية و بشكل رئيسي في العملية الالتهابية (انزيمات الأوكسدة الحلقية COX-2).

ومن المؤكد أن تثبيط هذا الأخير من قبل الجزيئات الاصطناعية (AIS، AINS)، لها آثار جانبية لهذا اتجه الباحثون للمركبات الطبيعية.

في هذا السياق، وقع خيارنا على المركبات النباتية، والمستمدة من عملية الأيض الثانوي (فلافونيدات ، الزيوت الأساسية...) هذه المركبات هي جزء من تكوين مجموعة متنوعة من النباتات بما في ذلك القرنفل، والقرفة والكرم والزنجبيل.

أظهرت البيانات البيليوغرافية في عمل ان النباتات المختارة تثبط عمل الانزيم المدروس بنسبة 98%، 81% ، 74% و 66.8%.

من هذه النتائج، يمكن اعتبار المركبات الطبيعية كبديل جيد لمنتجات التوليف المستخدمة في علاج الالتهابات.

## **Abstract**

The present work is based on inhibiting an enzyme involved in various pathophysiological phenomena and mainly in the inflammatory process (the cyclooxygenase COX-2).

Inhibition of the latter is ensured by synthetic molecules AIS and NSAIDs, but given the side effects and adverse such substance, the researchers turned to the natural compound.

In this context, our choice fell on the vegetable compounds, derived from their secondary metabolism (flavonoids, essential oils ...).

These are part of the composition of a variety of plants including cloves, cinnamon, turmeric and ginger. The results of an *in vitro* study demonstrated that these four plants inhibit COX-2 with percentages of 98%, 81%, 74% and 66.8% respectively.

From the bibliographic data of *in vitro* work done, we note that natural compounds are a good alternative to synthetic compounds used in the treatment of inflammation.

## INHIBITION DE LA CYCLOOXYGÉNASE-2 PAR LES FLAVONOÏDES: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en Génétique Moléculaire.

### Résumé

Le présent travail s'articule autour de l'inhibition d'un enzyme impliqué dans de divers phénomènes physiopathologiques et principalement dans le phénomène inflammatoire (le cyclooxygénase COX-2).

L'inhibition de ce dernier est assurée par des molécules de synthèse (AIS et AINS), mais vu l'effet secondaire et indésirable de ces substances, les chercheurs se sont tourné vers des composés naturels.

Dans ce contexte, notre choix s'est porté sur des composés d'origine végétale, issu du métabolisme secondaire (flavonoïdes, huiles essentielles, ...). Ces derniers font partie de la composition d'une variété de plantes dont le giroflier, la cannelle, le curcuma et le gingembre.

Les données bibliographiques tirées de travaux réalisés *in vitro* ont démontré que ces quatre plantes inhibaient la COX-2 avec des pourcentages de 98%, 81%, 74% et 66,8% respectivement. Avec de pareils résultats, les composés naturels pourraient constituer une bonne alternative aux produits de synthèse utilisés dans le traitement de l'inflammation.

**Mots clés :** inflammation, cyclooxygénase, inhibition, flavonoïdes.

**Laboratoire de recherche :** Laboratoire de chimie des Matériaux Constantine (LCMC)

Jury d'évaluation :

**Président du jury:** REZGOUN D (MCA - UFM Constantine),

**Rapporteur :** BENCHERAIET R (MCA - UFM Constantine),

**Examineur :** CHAOUI N (MCA - UFM Constantine).

**Date de soutenance :** 28/06/2016