وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de RELIZANE
Faculté des Sciences de la Nature et de la vie
Département des Sciences Biologiques

MEMOIRE

En vue de l'obtention du diplôme de MASTER en :

Biochimie appliquée

Intitulé

Etude phytochimique et l'évaluation de l'activité antioxydante et anti inflammatoire de l'armoise *(Artemisia herba alba L)*

Présenté par :

Mr : Larbaoui Adda

Mlle : Rahmouni Fatima Zohra

Devant les membres de jury :

Président : Mr	BENTAALAH Mohamed El Amine	Maître de conférence (B)	(U. Relizane)
Encadreur : Mr	REGUIEG YSSAAD Athmen	Maître de conférence (A)	(U. Relizane)
Examinateur : Mr	Houari HADJ HEBIB	Maître de conférence (A)	(U. Relizane)

Année universitaire : 2025/2026



Remerciements

Nous exprimons notre profonde gratitude à Allah Tout-Puissant pour nous avoir donné la capacité, la force et la volonté de mener à bien ce travail.

Nous remercions également sincèrement notre directeur de thèse, le Dr Reguig Yasaad Athman, pour son encadrement rigoureux, ses précieux conseils et son soutien indéfectible tout au long de la rédaction.

Nous remercions également le jury de ce mémoire Dr Bentaalah Mohamed El Amine et Dr Houari Hadj Hebib





Dédicace

« Et la dernière de leurs invocations est : "Louange à Allah, Seigneur de l'univers." »

« Celui qui aspire à la grandeur emprunte le chemin qui y mène, malgré les difficultés des années. »

Je remercie Allah Tout-Puissant pour ce bienfait qui a rempli mon cœur de joie et de bonheur. La réussite est une étape importante, mais la satisfaction et l'accomplissement de soi sont des objectifs encore plus précieux.

Je dédie ce travail à moi-même avant tout : à cette âme qui a persévéré, qui a patienté et qui a cru qu'après les efforts et les difficultés viennent la réussite et la réalisation des rêves.

Je le dédie à celui qui m'a accordé un soutien inconditionnel, à ma force et à ma fierté : mon cher père. Qu'Allah le préserve, prolonge sa vie et lui accorde la santé et le bonheur.

Je le dédie à la source de toute tendresse et à la lumière de mes yeux : ma chère mère. Qu'Allah la récompense de la meilleure des manières ici-bas et dans l'au-delà.

Je le dédie à ma famille, à tous ceux qui m'ont entouré de leur affection sincère et de leurs prières bienveillantes.

Je le dédie à mes frères et sœurs bien-aimés, qui occupent une place si particulière dans mon cœur. Qu'Allah les protège les guide et les garde toujours à mes côtés.

Je le dédie à mes amis et compagnons de route, qui ont partagé avec moi les efforts du quotidien avant de partager aujourd'hui la joie de la réussite.

Je le dédie, enfin, à toutes les personnes qui m'ont soutenu, que ce soit par une parole bienveillante ou par un simple geste d'encouragement tout au long de ce parcours.

Listes des figures

Figure 01 : Aire de répartition de l'armoise blanche dans le monde.....8

Figure 02 : Aire de répartition *d'Artemisia herba-alba* en Algérie.....8

Figure 03 : Structure chimique des composés phénoliques.....14

Figure 04 : Exemples structurales de polyphénols.....14

Figure 05 : structure de l'acides hydroxybenzoïques.....16

Figure 06 : structure de l'acides hydroxycinnamique.....16

Figure 07 : Structure de base Les flavonoïdes 17

Figure 08 : Structure de base Les flavonones 18

Figure 09 : Structure de base Les chalcones.....19

Figure 10 : Structure de base Les anthocyanidines.....19

Figure 11 : Structure de base Les tanins.....20

Figure 12 : Structure de base Les coumarines.....20

Figure13 : Structure de base Les Lignines 21

Figure14 : Balance radicaux libre /antioxydants.....26

Figure15:origine des différents radicaux libre oxygénés et espèces réactives de l'oxygéné...27

Figure 16 : formation les ROS par le rayonnement électromagnétique.....29

Figure 17 : Peroxydation lipidique induite par le radical HO.....30

Figure 18 : mécanisme de l'autoxydation des acides gras par l'oxygène triplet et l'oxygène singulet.....31

Figure 19 : les principaux dommages oxydatifs médiés à L'ADN par les ERO.....32

Liste des figures

Figure 20 : Nature de quelques modifications des chaines latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire.....33

Figure 21 : différent pathologie causée par les EOA.....34

Figure 22 : Mode action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants de leur cofacteur métallique.....36

Figure 23 : Aperçu des espèces oxygénées activées (EOA) 38

Figure 24 : Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens.....40

Figure 25 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes.....43

Figure 26 : la poudre de la plante Artemisia herba alba.....46

Figure 27 : les différentes étapes d'extraction (A- macération, B-filtration, C- aspect de l'extrait phénolique, D séchage).....47

Figure 28 : protocole expérimentale d'extraction.....48

Figure 29 : Folin-Ciocalteu 49

Figure 30 : acide-gallique.....50

Figure31 : forme libre et réduit du 2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl (DPPH)…….50

Figure 32: la préparation des dilutions successives de l'extrait méthanoïque pour le test DPPH……51

Figure 33 : Schéma récapitulatif du protocole de dosage des flavonoïdes.....53

Figure34 : Protocole récapitulatif du test de la dénatur antithermique des protéines.....55

Figure 35 : Rendement d'extraction de l'extrait méthanolique *d'Artemisia herba alba* 57

Figure 36 : Droite d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux……58

Figure 37 : Résultat de l'acide Gallique 59

Figure 38 : Droite d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes.....59

Liste des figures

Figure 39 : Résultat de la quercétine dosage des flavonoides……..60

Figure 40 : la teneur en polyphénols totaux et flavonoïdes dans l'extrait méthanolique de (Artemisia herba-alba) ug/mg d'extrait).....60

Figure 41 : Décoloration de DPPH dans les différentes concentrations (a-contrôle négatif)……..62

Figure 42 : variation de la densité optique en fonction de la concentration de l'acide ascorbique 63

Figure 43 : variation de la densité optique en fonction de la concentration de l'acide ascorbique 63

Figure 44 : activité antioxydante de l'acide ascorbique par le test DPPH.....55

Figure 44 : Coloration de DPPH dans la différente concentration (a-contrôle positif)…….64

Figure 45 : Variation de la densité optique en fonction de la concentration de l'extrait phénolique d Artemisia herba alba L en mg/ml.....64

Figure 46 : activité antioxydante de l'extrait phénolique de *Artemisia herba alba* par le test DPPH (IC50= 0.03 mg/ml).....65

Figure 47 : activité anti-inflammatoire du standard (déclofénac) par la méthode de l'inhibition de la Dénaturation (IC50= 0.091mg/ml).....67

Figure 48 : activité anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique *d'Artemisia herba alba L* par la méthode de l'inhibition de la dénaturation(IC50= 0.41.12 mg/ml).....68

Liste des tableaux

Tableau 01 : Principaux noms vernaculaire d'Artemisia herba alba.....06

Tableau 02 : Quelques propriétés des polyphénols.....23

Lexique des abréviations

% : Pourcentage

Abs : Absorbance

ADN : Acide ribonucléique

AICI3 : Chlorure d'aluminium

DPPH : 2,2-diphény1-1-picrylhydrazyle

DO : Densité optique

EAG /g.MS : Equivalent d'acide par gramme de matière sèche

EEP : Extrait d'éther pétrole

CE 50 : La concentration Efficace

DO : Densité optique

EF : Extrait des feuilles

Emet : Extrait méthanolique

ER /g.M: Equivalent de rutine par gramme de matière séché

EOA : Espèces réactives de l'oxygène

ERO : Espèce Réactive de l'Oxygène

ERS : Espèce réactives soufrée

g : Gramme

GSH-Px : Glutathion peroxydase

GSH : Glutathion peroxydase

$\mathbf{H_2O}$: Eau

$\mathbf{H_2O_2}$ **:** Peroxyde d'hydrogène

HCl : Acide chlorhydrique

Lexique des abréviations

I C_{50} : Concentration inhibitrice à 50%

NAOH : Hydroxyde de sodium

$NANO_2$: Nitrite de sodium

M_2OH : Mèthanol

Ml : Millilitre

Mm : Millimètre

nm : nanomètre

NO : Radicale d'azote

PR : Pouvoir réducteur

R: Radical oxyl

RO: Radical peroxyl

ROO: Reactive oxygen species

SOD: Superoxyde dismutase

UV : Ultra-violet

v/v : Rapport volume par volume

µg : Microgramme

µl : Microlitre

µm : Micromètre

COX : Cyclooxygénase

LOX : Lipoxygenase

Résumé :

L'armoise blanche *(Artemisia herba-alba)* est une plante médicinale et aromatique largement utilisée dans la médecine traditionnelle algérienne. Elle est reconnue pour ses nombreuses propriétés biologiques, notamment ses effets anti-inflammatoires et antioxydants, qui lui confèrent une valeur thérapeutique majeure.

Notre étude s'est concentrée sur l'analyse phytochimique et l'évaluation des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes des extraits d'armoise blanche. L'analyse phytochimique a révélé la présence de plusieurs groupes de métabolites secondaires, tels que les flavonoïdes, les polyphénols, les tannins et les terpènes, connus pour leurs bienfaits pour la santé

L'activité antioxydante a été évaluée à l'aide du test DPPH pour mesurer la capacité de piégeage des radicaux libres et le pouvoir réducteur. Les résultats ont montré que l'extrait méthanolique *d'Artemisia herba-alba* possède une grande capacité à neutraliser les radicaux libres en raison de sa richesse en composés phénoliques, avec une $Ic_{50}\ est$ de 0,03 mg/ml.

De plus, l'activité anti-inflammatoire, évaluée par l'inhibition de la dénaturation de l'albumine de sérum bovin (BSA), a révélé une inhibition significative des processus inflammatoires. L'extrait méthanolique d'*Artemisia herba-alba* peut ainsi agir comme un anti-inflammatoire (=Ic_{50} 0,41 mg/ml), ce qui indique que les composants bioactifs de l'armoise blanche pourraient aider à réduire les médiateurs responsables de l'inflammation.

Les résultats de cette étude confirment le potentiel thérapeutique de l'armoise blanche en tant que source naturelle d'antioxydants et d'anti-inflammatoires, justifiant ainsi son utilisation en médecine traditionnelle et son importance dans le développement de nouvelles approches phytothérapeutiques.

Mots-clés : Armoise blanche ; Activité anti-inflammatoire ; Activité antioxydante

Abstract :

White wormwood (*Artemisia herba-alba*) is a medicinal and aromatic plant widely used in traditional Algerian medicine. It is recognized for its numerous biological properties, particularly its anti-inflammatory and antioxidant effects, which give it significant therapeutic value.

Our study focused on the phytochemical analysis and evaluation of the anti-inflammatory and antioxidant properties of white wormwood extracts. The phytochemical analysis revealed the presence of several groups of secondary metabolites, such as flavonoids, polyphenols, tannins, and terpenes, known for their health benefits. Antioxidant activity was assessed using the DPPH assay to measure free radical scavenging capacity and reducing power. The results showed that the methanolic extract of *Artemisia herba-alba* possesses a high capacity to neutralize free radicals due to its richness in phenolic compounds, with an $IC_{50}$of 0.03 mg/ml.

Furthermore, the anti-inflammatory activity, assessed by the inhibition of bovine serum albumin (BSA) denaturation, revealed a significant inhibition of inflammatory processes. The methanolic extract of *Artemisia herba-alba* can thus act as an anti-inflammatory (IC_{50}= 0.41 mg/ml), indicating that the bioactive components of white wormwood could help reduce the mediators responsible for inflammation.

The results of this study confirm the therapeutic potential of white wormwood as a natural source of antioxidants and anti-inflammatories, thus justifying its use in traditional medicine and its importance in the development of new phytotherapeutic approaches.

Keywords : White mugwort; Anti-inflammatory activity; Antioxidant activity

الملخص

تُعد عشبة الشيح الأبيض نباتاً طبياً وعطرياً واسع الاستخدام في الطب التقليدي الجزائري. وهي تحظى بتقدير كبير نظراً لخصائصها البيولوجية المتعددة ولا سيما تأثيراتها المضادة للالتهابات والأكسدة مما يمنحها قيمة علاجية هامة.

ركزت دراستنا على التحليل الكيميائي النباتي وتقييم الخصائص المضادة للالتهابات والأكسدة لمستخلصات الشيح الأبيض. وقد كشف التحليل الكيميائي النباتي عن وجود مجموعات متنوعة من المستقلبات الثانوية، مثل الفلافونويدات والبوليفينولات ، والتانيتات وجميعها معروفة بفوائدها الصحية

.تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة باستخدام اختبار DPPH لقياس القدرة على قوة إختزال الجذور الحرة. وأظهرت النتائج أن المستخلص الميثانولي لنبات الشيح الأبيض يتمتع بقدرة عالية على تحييد الجذور الحرة بفضل غناه بالمركبات الفينولية حيث بلغت قيمة 0.03ملغ/مل) IC_{50} مما يشير إلى أن المكونات النشطة بيولوجياً في الشيح الأبيض قد تساهم في الحد من الوسائط المسببة للالتهاب.

علاوة على ذلك أظهر تقييم النشاط المضاد للالتهابات من خلال قياس تثبيط عملية تمسخ ألبومين مصل الأبقار(BSA) قدرة كبيرة على تثبيط العمليات الالتهابية وبذلك، يمكن للمستخلص الميثانولي لنبات *Artemisia herba alba* أن يعمل كعامل مضاد للالتهابات حيث بلغت قيمة تبلغ 0.41 ملغ/مل)،IC_{50} مما يشير إلى أن المكونات النشطة بيولوجياً في الشيح الأبيض قد تساهم في الحد من الوسائط المسببة للالتهاب

تؤكد نتائج هذه الدراسة الإمكانات العلاجية للشيح الأبيض كمصدر طبيعي لمضادات الأكسدة وللالتهابات، مما يبرر استخدامه في الطب التقليدي ويسلط الضوء على أهميته في تطوير مقاربات علاجية نباتية جديدة

الكلمات المفتاحية: الشيح الأبيض؛ نشاط مضاد للالتهابات؛ نشاط مضاد للأكسدة؛

Table des matières

Remerciements II

Dédicace III

Listes des figures IV

Liste des tableaux VII

Lexique des abréviations VIII

Résumé X

Abstract XI

الملخص XII

Table des matières XIII

Introduction 1

Chapitre 01 : Généralité Artemisia herba-alba .... **Error! Bookmark not defined.**

1- Historique : 5

2- Définition : 5

3- Classification : 6

4-Biologie de la plante : 7

5-Répartition géographique : 7

6- Caractéristique botaniques : 9

6-1 Partie souterraine : 9

6-2 Partie aérienne : 9

7- Intérêt utilisation d'Artemisia herba Alba : 10

Table des matières

7-1 Usage thérapeutique : 10

7-2 Industriel : 10

7-3 usages alimentaires : 10

8-Toxicité : 11

Chapitre 02 : Les métabolites secondaires ..... **Error! Bookmark not defined.**

1-Les métabolites secondaires : 13

2-Définition : 13

3-Classification des composés phénoliques : 15

3-1-Principales classes des polyphénols : 15

4. La Biosynthèse des polyphénols : 21

4.1. La voie de l'acide shikimique : 21

4.2. La voie de l'acétate : 22

5. Rôle et intérêt des composés phénoliques : 22

5.1. Chez les humains : 22

5.2. Chez les végétaux : 22

6. Activités biologiques des polyphénols : 23

Chapitre 03 : Les stress oxydatif (antioxydant et anti-inflammatoire) 26

1-le stress oxydatif : 26

2- Radicaux libres : 26

3- espèces azotées actives (EAA) : 28

3-1 Monoxyde d'azote : 28

3-2 Peroxynitrie ($ONOO^-$) : 28

Table des matières

3-3 Dérivés secondaires de l'oxygène 28
4- Pro-oxydants environnementaux : 28
5- Rôle physiologique des espèces réactives : 29
6- principales cibles biologiques de stress oxydant : 30
7-Rôle pathologique du stress oxydant : 33
7-1 Les antioxydants (Système de défense) : 34
7-2 Les anti-inflammatoires: 39
1-Matériel et Méthodes 45
1.1. Matériel végétal : 46
1.2. Extraction des polyphénols 46
1.2.1. Préparation des extraits phénoliques 47
I.2.2. Rendement des extraits 48
1.3. Dosage phytochimique 49
1.3.1. Dosage des polyphénols totaux 49
1.4. Évaluation de l'activité antioxydante : 50
1.4.1. Test de piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) 51
1.5 Dosage des flavonoïdes : 53
1.5.1 Dosage des flavones e tflavonols : 54
1.5.2 Dosage des tannins condensés : 55
2- Résultats et discussion ..... **Error! Bookmark not defined.**
2.1. Rendement d'extraction 57
2.2. Dosage des polyphénols totaux et les flavonoides 57

Table des matières

2.3 L'activité antioxydante : 62

2.4 Pouvoir anti-inflammatoire de l'extrait phénolique d'Artémisia herba alba L : 66

Conclusion générale : 70

Références Bibliographiques..... 72

Introduction

Le monde des sciences biologiques et médicales est envahi par un nouveau concept, celui du « stress oxydant », c'est-à-dire d'une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive des radicaux oxygénés toxiques. Actuellement, il est bien admis que même si un stress oxydant n'est pas une maladie en soi, il est potentiellement impliqué dans de nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications lors de leur évolution **(Bouldjadj, 2009).**

Le développement de nouveaux antioxydants d'une capacité antioxydante de meilleure qualité et de moindre toxicité s'avère indispensable pour lutter contre les phénomènes d'oxydation. Dans ce but, l'investigation des plantes représente un potentiel inestimable pour la découverte de nouvelles substances à caractère antioxydant, si l'on considère que ces plantes peuvent contenir des centaines, voire des milliers de métabolites secondaires. Ces derniers représentés actuellement par 100.000 substances identifiées, pourraient être utilisés dans la prévention de certaines maladies ou pour une meilleure conservation des aliments **(Cowan, 1999).**

Le genre *Artemisia* appartient à la famille des Astéracées, les espèces *d'Artemisia* sont largement utilisées en médecine traditionnelle. Plus de 300 espèces de ce genre se trouvent principalement dans les zones arides et semi-arides d'Europe, d'Amérique, d'Afrique du Nord ainsi qu'en Asie **(Nikolova et *al*., 2010).**

Le choix de notre plante s'est basé sur leur utilisation fréquente dans nos traditions locales culinaires et médicinales, afin de revaloriser et redécouvrir notre patrimoine national. L*'Artemisia herba alba* est utilisée pour traiter les troubles inflammatoires (rhume, toux, bronchite, diarrhée), les maladies infectieuses (maladies de la peau, gale, syphilis) et autres (diabète, névralgies) **(Abu-Darwish et *al*., 2015**). L'objectif de notre travail est la valorisation des plantes aromatiques et médicinales de notre région

Les plantes médicinales sont considérées comme une source de matière première essentielle pour la découverte de nouvelles molécules nécessaires à la mise au point de futurs médicaments **(Maurice, 1997).**

Le développement de nouveaux antioxydants d'une capacité antioxydant de meilleure qualité et de moindre toxicité s'avère indispensable pour lutter contre les phénomènes d'oxydation. Dans ce but, l'investigation des plantes représente un potentiel inestimable pour la découverte de nouvelles substances à caractère antioxydant, si l'on considère que ces plantes peuvent contenir des centaines, voire des milliers de métabolites secondaires.

Ces derniers représentés actuellement par 100.000 substances identifiées, pourraient être utilisés dans la prévention de certaines maladies ou pour une meilleure conservation des aliments **(Cowan, 1999).**

Le choix de notre plante s'est basé sur leur utilisation fréquente dans nos traditions locales culinaires et médicinales, afin de revaloriser et redécouvrir notre patrimoine national. *L'Artemisia herba alba* est utilisée pour traiter les troubles inflammatoires (rhume, toux, bronchite, diarrhée), les maladies infectieuses (maladies de la peau, gale, syphilis) et autres (diabète, névralgies) **(Abu-Darwish et *al.*, 2015).**

L'objectif de notre travail est la valorisation des plantes aromatiques et médicinales de notre région.

La valorisation de la plante *Artemisia herba alba* englobe plusieurs aspects, notamment le criblage phytochimique et l'évaluation de ses activités biologiques in vitro et in vivo (activités antioxydants et activité anti-inflammatoire).

Notre manuscrit s'articule autour de trois parties : La première partie, consacrée à l'étude bibliographique, est divisée en trois chapitres :

• Le premier est dédié à une description botanique générale de l'espèce étudiée *(Artemisia herba alba)* et à ses répartitions géographiques.

• Le deuxième chapitre donne un aperçu sur les métabolites secondaires et leurs modes d'action.

• Le troisième chapitre donne quelques informations sur le stress oxydant. (Antioxydants et anti-inflammatoire).

•. Dans la deuxième partie, nous avons focalisé sur le matériel et les méthodes utilisées dans notre travail. Notamment, les méthodes utilisées pour le criblage phytochimique, l'extraction, le dosage colorimétrique (des polyphénols et des flavonoïdes), les activités antioxydantes (pouvoir réducteur et DPPH) ainsi que l'activité a anti-inflammatoire).

Les résultats et la discussion de chaque expérimentation de notre travail sont exposés dans le deuxième chapitre de cette partie. Pour terminer, une conclusion générale sur l'ensemble de cette étude ainsi que des perspectives ont été dégagées.

Chapitre 01 :

Généralité *Artemisia herba-alba*

1- Historique :

Connue depuis des millénaires, l'armoise herbe blanche a été décrite par l'historien grec Xénophon, dès le début du IV siècle. J.-C., dans les steppes de la Mésopotamie **(francise, 2001)**. Elle a été répertoriée en 1779 par le botaniste espagnol graciojordanclaudio de Asso y del Rio .c'est une plante essentiellement fourragère. Elle présente une odeur caractéristique d'huile de thymol et un gout amer d'où son caractère astringent **(francise, 2001).**

2- Définition :

Le genre *Artemisia* comprend des plantes médicinales importantes qui font actuellement l'objet d'une attention phytochimique en raison de leur diversité biologique et chimique. **(Baba Aissa, 2000).**

L'Artemisia est un genre très vaste et très diversifié, de la famille des *Astemisia*, il présente plus de 300 espèces **(Yaniv et *al*. 2011).**

Selon **(Vallés and McArthur., 2001),** les déférentes espèces du genre *Artemisia* sont trouvées dans de nombreux écosystèmes : Dans le désert (A. santolina,désert d'Ouzbékistan et d'Iran) et les environnements humides (A. molinieri, sud de la France, A.cana ssp. Bolanderi,oregon des Etats-unis) ;Dans les zones situées à peine plus haut que le niveau de la mer (A. caerulescens,Marais salants marins européens) et les sommets des hautes montagnes , à préside 4000 m (A. melanolepinIran et A.pattersonii, Nord-Américain) ; certaines espèces sontrudérale (A. vulgaris).

L'absinthe l'armoise une place de choix et est largement consommée en Algérie. Les steppes algériennes, où l'armoise est omniprésente, couvrent une superficie d'environ 3 millions d'hectares. Ces steppes se situent principalement dans des régions arides et semi-arides au climat froid, caractérisé par une pluviométrie annuelle moyenne de 100 à 300 mm **(Djebaili et al. 1989).**

-Nom vernaculaire :

Plusieurs noms sont attribués à l'armoise herba blanche, la principale appellation sont indiqués dans le tableau ci-dessous **(Quezel et santa, 1963).**

Tableau 1 : principaux noms vernaculaire *d'Artemisia herba alba* **(Belhattab R ,2014)**

Langue	Nom
En Français	Armoise Blanche
En Arabe	Chih
En Anglais	Wormwood
Nom scientifique	Artemisia herba alba

3- Classification :

Classification classique de Quesnel et santa :

Artemisia est le nom de genre des armoises, il provient de celui de la déesse grecque de la chasse et herba-alba signifie herba blanche.

- Règne : plantae
- Sous-règne : Tracheobionta
- Superdivision : Spermatophyta
- Division : Magnoliphyta
- Classe : Magnoliopsida
- Sous-classe : Asteridae
- Ordre : Gampanulatae.
- Famille : Asreraceae.
- Sous-famille : Asteraceae.
- Tribu : Anthemideae.
- Sous-tribu : Artemisiinae.
- Genre : Artemisia.
- Sous-genre: Seriphidium
- Espèce : *Artemisia Herba-alba* **(Dupont, 2004).**

4-Biologie de la plante :

Artemisia herba-alba est une plante ligneuse basse et toujours verte. Ses caractéristiques morphologiques et physiologiques font d'elle une espèce bien adaptée aux conditions climatiques arides. Le dimorphisme saisonnier de son feuillage lui permet de réduire la surface transpirante et d'éviter ainsi les perte d'eau **(Ourcival,1992)** grâce à son système racinaire très dense à la surface ,*l'Artemisia herba alba* est capable de valoriser toute humidité superficielle occasionnée par des petites pluies **(Lefloc'he.,1989)** Cette espèce est également capable d'exploiter l'humidité du sol jusqu'à 50 cm de profondeur **(Floret et al,1982)** Chez les plantes âgées *Artemisia herba alba* la tige principale se divise en "branches" physiologiquement indépendantes les unes des autres et susceptibles de mourir Sant sans entraîner la mort de la plante Entière **(Evenari M et al, 1980)**

La floraison de cette espèce débute le plus souvent en Juin mais les fleurs se développent essentiellement à la fin de l'été Lors des années pluvieuses et dans les sols qui lui conviennent, *l'Artemisia herba alba* présente une forte production de graines et un pouvoir de régénération élevé **(Nabli., 1989)**

5-Répartition géographique :

Le genre *Artemisia* comprend un nombre variable d'espèces (plus 300) rencontré dans la partie nord du monde **(Salido et al, 2004).** L'armoise, herbe blanche, est largement répandue depuis les iles de canaries et le Sud-est de l'Espagne jusqu'aux steppes d'Asie centrale (Iran, Turkménistan, Ouzbékistan) et à travers l'Afrique du nord, l'Arabie et Proche-Orient En Afrique du nord, cette espèce couvre d'immenses territoires évalués à plus de dix millions d'hectares, son aire de réparation est limitée dans les hautes plaines steppiques algéro-marocaines, en Tunisie et dans le Sahara centrale **(Djebaili, 1982).**



Figure 01 : Aire de répartition de l'armoise blanche dans le monde **(Magdi et al, 2009).**

En Algérie, la superficie occupée par cette espèce est variable selon les auteurs. D'après Celles (1980) in **Ayad et *al* (2007),** l'armoise blanche présente une vaste répartition géographique couvrant environ 4 millions d'hectares.

Les steppes à armoise blanche par leur étendue, leur homogénéité et leur intérêt pastoral, Constituent les faciés actuels du sud oranais ou couvrant près 30 des parcours. **(Nedjraoui**, **2004)** Ces steppes couvrent 3 millions d'hectares (en aire potentielle). Ailleurs, l'armoise est la Mieux représentée, formant un paysage végétal très monotone **(Djebaili et al, 1995).**

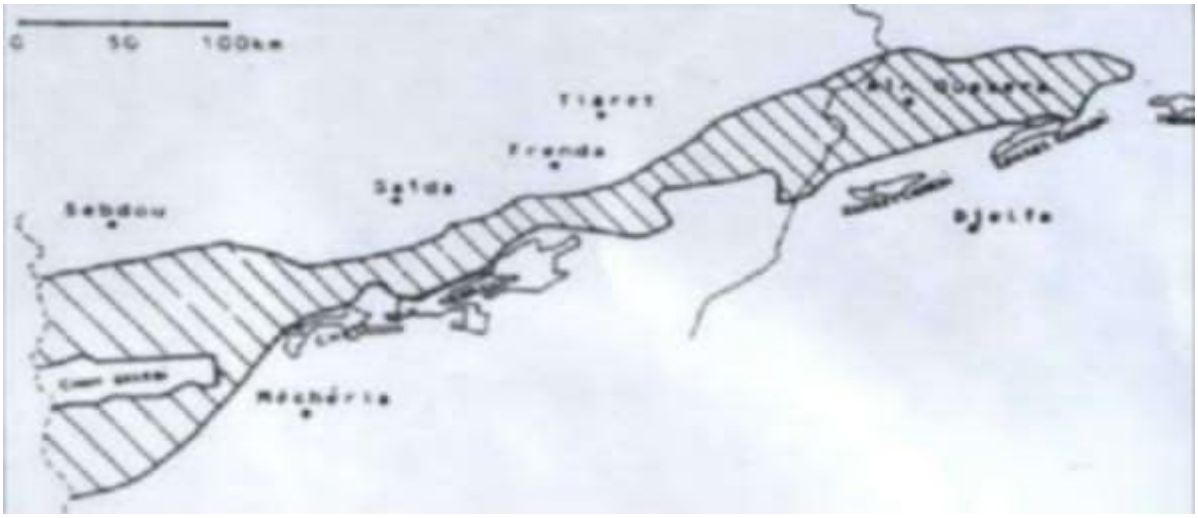


Figure 02: Aire de répartition *d'Artemisia herba-alba Asso* en Algérie **(Aidoud ,1988)**

6- Caractéristique botaniques :

6-1 Partie souterraine :

L'armoise blanche présente une racine principale, épaisse et ligneuse, bien distincte des racines secondaires, qui s'enfoncent dans le sol comme un pivot. Le système racinaire a une extension peu profonde avec un grand nombre de ramifications latérales particulièrement abondantes entre 2à5 cm de profondeur mettant en relation cette forme de racine avec l'existence d'un court calcaire superficiel.

Quand l'armoise se développe dans une région plus humide, ses racines pénètrent profondément jusqu'à 40 à 50 cm et ne se ramifient qu'à cette profondeur. **(pourrat 1974)**

La biomasse racinaire diminue très vite avec la profondeur et très peu de racines sont retrouvées à partir de 50 cm **(Aidoud, 1983).**

6-2 Partie aérienne :

6-2-1 La tige :

L'armoise présente une tige principale très épaisse , rougeâtre , qui se ramifie et se prolonge par de nombreuses tiges de plus fines . chaque tige se distingue par une taille allant de 30 à 50 cm **(BENDAHOU ,1991).**

6-2-2 Les feuille et rameaux :

Les feuilles sont courtes, blanches laineuses, et argentés elles sont très petites et entières, ce qui réduit considérablement la surface transpirante et permet ainsi à la plante de résister à la sécheresse **(Pourrat, 1974)**

Le réceptacle est nu et la corolle est insérée très obliquement sur l'ovaire **(Besanger-beauquesne et *al.* 1975 ;Quezel et santa,1963)**

6-2-3 Capitules et fleurs :

Selon Quezel et Santa (1963) les capitules pauciflores en général, homogènes, à fleurs toutes hermaphrodites, réceptacle nu ,corolle insérée très obliquement sur l'ovaire. Les capitules sessiles ou subsessiles, généralement 2-5 flores (8-12 fluores dans la variété Sahara **(Negre, 1962)**

6-2-4 La graine :

Le fruit est un Akène coiffés latéralement par le périanthe, oblong, glabre et lisse **(Négre, 1962)**. La taille des graines ne dépasse pas 0.3 mm Au contact de l'eau la graine développe une masse mucilagineuse qui lui permet de se fixer dans le sol **(Kaul et Al-Mufti ,1974 in Lahmar,2001).**

7- Intérêt utilisation *d'Artemisia herba Alba :*

7-1 Usage thérapeutique :

L'Artemisia herba alba est très utilisé en médecine traditionnelle, elle est utilisée pour :

Traiter les troubles inflammatoires (rhume, toux, bronchite, diarrhée),les maladies infectieuses (maladies de la peau, gale, syphilis) et autre (diabète , névralgies)

Et lors d'un désordre gastrique tel que la diarrhée et les douleurs abdominales. Elle est aussi utilisée en tant que remède de l'inflammation du tractus gastro-intestinal

De loi le remède le plus fréquemment cité dans la bibliographie est l'utilisation de *l'Artemisia herba alba* dans le traitement du diabète sucré. Plusieurs études scientifiques ont également prouvées l'efficacité de l'armoise blanche

En tant qu'agent antidiabétique, antiparasitaire ,antibactérien, antiviral, antioxydant, anti malarien, antipyrétique, antispasmodique et antihémorragique **.**D'autres études réalisées sur certaines plantes médicinales algériennes, y compris A. Herba alba, montrent que ces plantes possèdent une forte activé antioxydant et une teneur élevée en composés phénoliques plus importante que les plantes algériennes sont de forts piégeurs des radicaux libre et peuvent être considérés comme une bonne source d'antioxydants naturels à des fins médicinales et commerciale. **(Boudjelal.,2013).**

7-2 Industriel :

Les extraits de ses huiles essentielles sont utilisés comme aromes, son intérêt économique c'est un pâturage permanent de certaines zones désertiques, son odeur caractéristique la rend très prisée par le cheptel ovin. **(Aidoud, 1984).**

7-3 usages alimentaires :

En alimentation, l'armoise blanche est considérée comme l'arôme de certaines boissons comme le thé ou le café .Néanmoins, son usage dans l'industrie alimentaire reste très limité à

cause de la toxicité de la béta thujone dont le taux ne doit pas dépasser 5mg KG **(Boudjelal.,2013)**

8-Toxicité :

A forte dose, l'armoise est abortive, neurotoxique et hémorragique. La thuyoneconstitue la substance toxique et bioactive dans l'armoise et la forme la plus toxique est l'alpha_thuyone. Elle a des effets convulsivantes **(Aouadhi., 2010)**

Chapitre 02 :

Les métabolites secondaires

1-Les métabolites secondaires :

Les métabolites secondaires végétaux sont des molécules organiques possèdent une grande diversité structurales, ils n'appartiennent pas au métabolisme primaire, c'est-à-dire ne sont pas directement impliquées dans la photosynthèse, la respiration, la croissance et le développement de la plante. Ce sont des outils très importants à la vie des plantes, elles les utilisent surtout contre les herbivores, les microbes (bactéries, champignons) et les virus **(Wink., 2010)**.

En général, les termes : composés secondaires, composés phytochimiques et facteurs antinutritionnels sont été utilisées dans la littérature pour désigner ce groupe de composés **(Makkar.,2007)** . Ils sont divisés principalement en trois grandes familles: Les polyphénols, les terpènes, les alcaloïdes **(Mergheghem., 2009)**

2-Définition :

Les polyphénols également dénommés composés phénoliques sont des métabolites secondaires très largement répondues dans le règne végétal. Ils font partie de l'alimentation humaine et animale, par exemple, l'homme consomme quotidiennement jusqu'à 10g de composés phénoliques. Les variations en teneurs des composés phénoliques est souvent considérables d'une espèce à l'autre et même à l'intérieur de la même espèce. Les polyphénols ont tous en commun un cycle aromatique (C6) portant un ou plusieurs groupes hydroxyles, libre ou engagées dans une autre fonction chimique (éther méthylique, ester, sucre….etc). **(Barboni., 2006)**

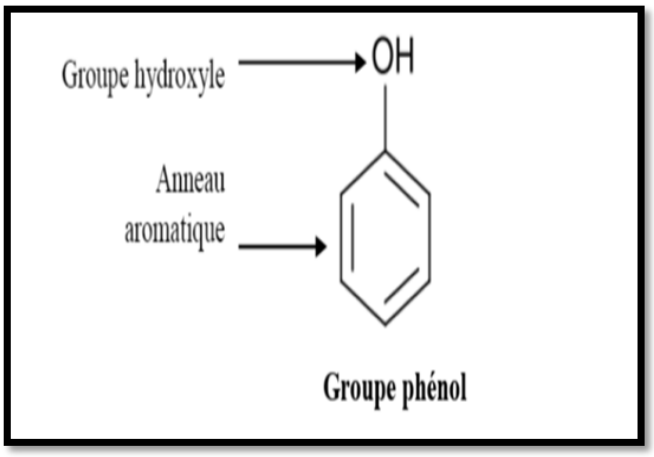


Figure 03: Structure chimique des composés phénoliques **(Manallah., 2012)**

Les différentes structures phénoliques sont souvent spécifiques de l'espèce, de la famille botanique ou encore des conditions environnementales. Plusieurs études soulignent une plus forte concentration en polyphénols des dicotylédones comparativement aux graminées. Le mode de conservation de l'herbe et son degré de maturité influent fortement sur la concentration de ses différents métabolites **(Erlund.2004)** Les principales sources alimentaires des composés phénoliques sont les fruits et légumes **(Bruneton .1993)**

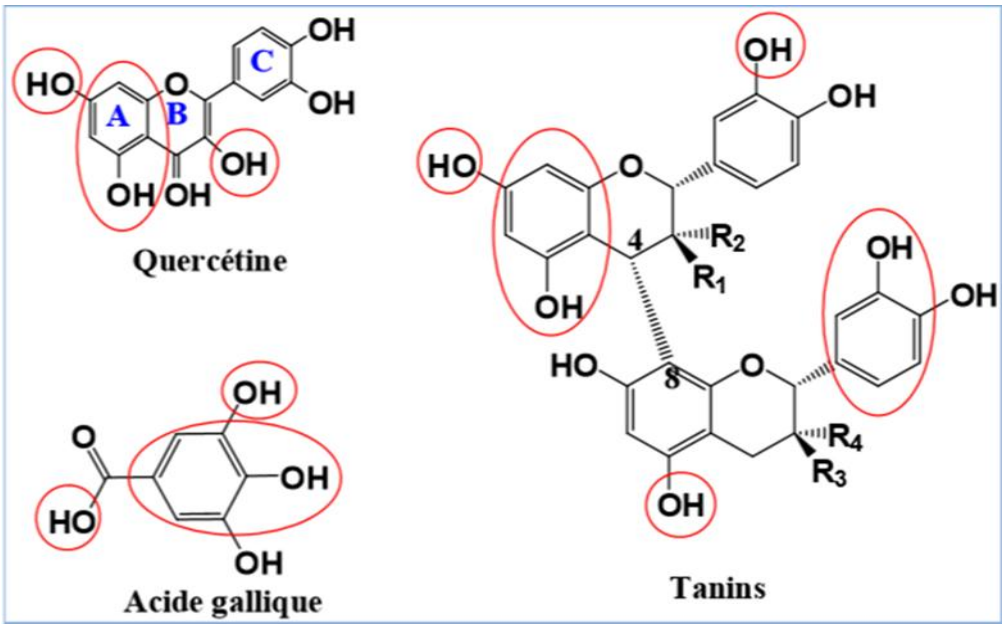


Figure 04 : Exemples structurales de polyphénols **(Mohammedi., 2014)**

Les phénols sont anti-inflammatoires et antiseptiques on suppose que les plantes, en les produisant, cherchent à se prémunir contre les infections et les insectes phytophages. Les

acides phénoliques, comme d'acide rosmarinique, sont fortement avoir des propriétés antivirales et antimicrobiennes **(Delporte et *al* 1999)**

3-Classification des composés phénoliques :

Plus de 8000 composés phénoliques ont été isolés dans une grande variété de formes. La structure des composés phénoliques naturels varie depuis les molécules simples (acides phénoliques simples vers les molécules les plus hautement polymérisés (tanins condensés) **(Crozier. 2006)**

Les composés phénoliques peuvent être regroupés en plusieurs catégories qui se différencient d'abord par la complexité du squelette de base, ensuite par le degré de modification de ce squelette (degré d'oxydation, d'hydroxylation etc.), enfin par les liaisons possibles de ces molécules de bases avec d'autres molécules (glucides généralement). On distingue les acides phénoliques (acide caféique, acide hydroxycinnamique, acide chlorogénique), les flavonoïdes qui représentent plus de la moitié des polyphénols , les tanins, les coumarines, les stilbènes et les quinones **(Barboni. 2006)**

Les polyphénols sont présents dans toutes les parties de végétaux supérieurs: racineè tiges, feuilles, fleurs, fruits **(Havsteen . 2002)**

Une classification de ces substances a été proposée par Harbone (1980). On peut distinguer les différents classes des polyphénols en se basant d'une part, sur le nombre d'atome constitutifs et d'autre part sur, la structure de squelette de base **(Sun L et al 2011)**

3-1-Principales classes des polyphénols :

3-1-1-Acides phénols simples :

Le terme acide-phénol peut s'appliquer à tous les composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique. Ces composés peuvent être divisés en deux catégories : les dérivés de l'acide benzoïque et les dérivés de l'acide cinnamique**. (Boros et *al* 2010)**

3-1-1-1-Acides hydroxybenzoïques :

Ils sont des dérivés de l'acide benzoïque et ont une structure générale de base de type (C6-C1).Ils existent fréquemment sous forme d'esters ou de glucosides **(Guignard. 2000)**

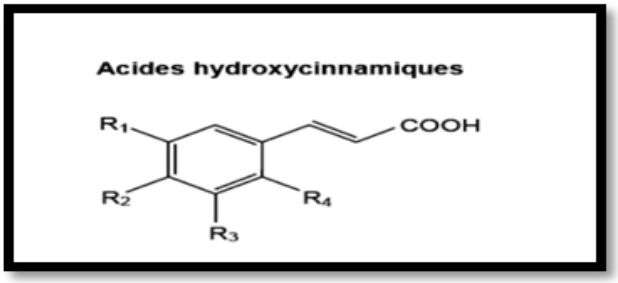


Figure 05 : Structure d'acide hydroxybenzoïques **(Macheix et *al* 2005)**

3-1-1-2-L'acide hydroxycinnamique :

Il représente une classe très importante dont la structure de base est (C6-C3) dérivé de celle d'acide cinnamique grâce a des substitutions au niveau du cycle aromatique. **(Psotovà et *al* 2003)** Ils entrent dans la composition de nombreux végétaux (surtout les fruits) et existent sous forme d'esters hydrosolubles (acide caféique) ou insolubles, associés aux fibres (acide férulique) **(Macheix et *al* 2005)**

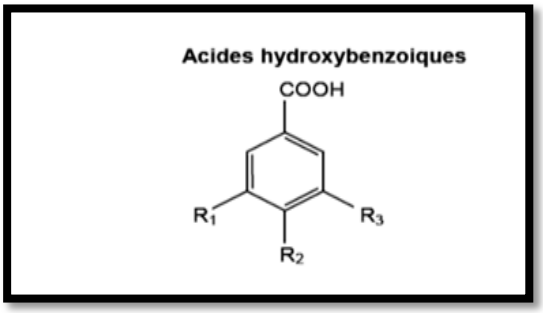


Figure 06 : structure de l'acide hydroxycinnamique **(Barboni., 2006)**

3-1-2-Composés phénoliques complexes :

3-1-2-1-Les flavonoïdes

Le terme flavonoïde désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols **(Bouaka 2006)** ils sont considérés comme des pigments quasiment universels des végétaux, souvent responsables de la coloration des fleurs, des fruits et parfois des feuilles. À l'état naturel les flavonoïdes se trouvent le plus souvent sous forme d'hétérosides. **(Havteen . 2002)**

Du point de vue structural, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes de molécules, en effet plus de 6400 structures ont été identifiées **(Bruneton. 1993)**

a) Structure et classification

Les flavonoïdes sont des dérivés benzo-y-pyranne **(Skerget et *al*., 2005).** Leur structure de base est celle d'un diphényl propane à 15 atomes de carbone (C6-C3-C6), constitué de deux noyaux aromatiques qui désignent les lettres A et B, reliés par un hétérocycle oxygéné, qui désigne la lettre C. De façon générale les flavonoïdes se trouvent soit à l'état libre, dans ce cas ils sont dits aglycones, soit sous forme de C- ou O-glycosides, et dans ce cas ils sont liés à des sucres tels que le glucose, le rhamnose, l'arabinose, ils peuvent en outre être des monomères ou des oligomères **(Yao et *al* 2004)**

Les flavonoïdes peuvent être subdivisés en plusieurs classes dont les plus importantes sont: flavones, isoflavandiols, flavanols, flavondiols, aurones, chalcones, anthocyanins **(Havsteen . 2002)**

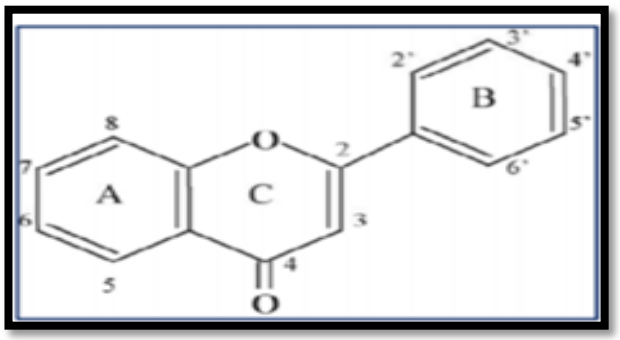


Figure 07 : Structure de base des flavonoïdes **(chanvallon et *al* 1994)**

b) Localisation et distribution:

Les flavonoïdes possèdent une large répartition dans le monde végétal, ils sont distribués dans les feuilles, les graines, l'écorce et les fleurs des plantes. Les formes hétérosidiques des flavonoïdes, s'accumulent dans les vacuoles et selon les espèces, elles se concentrent dans l'épiderme des feuilles ou se répartissent entre l'épiderme et le mésophylle. Dans le cas des fleurs, elles sont concentrées dans les cellules épidermiques **(Bruneton .1999)**

Les principales classes de flavonoïdes :

- **Les favones et les flavonols :**

Les favones et les flavonols représentent la majorité des flavonoïdes connus, dans plus de 90% des cas. Chez ces molécules le cycle A est substitué par deux hydroxyles phénoliques en C-5 et en C-7.Ces hydroxyles peuvent être libres ou éthérifiés, l'un d'entre eux peut être engagé dans une liaison hétérosidique. D'autres substitutions peuvent intervenir avec des fréquences variables: hydroxyles libres ou éthérifiés en C-6 et/ou en C-8, isoprénylation ou méthylation en C-6 ou en C-8, implication du C-6 et/ou C-8 dans une liaison carbone-carbone avec un sucre. **(Harborne. 2000)**Le cycle B est substitué dans 80% des cas en C-4', peut être disubstitué en C-3' et C-4', ou moins fréquemment 3',4',5'-trisubstitué; ces substituants peuvent être des groupes hydroxyles (OH) comme ils peuvent être des methoxyles (OCH3). Les autres positions (C-2'et C-6') ne sont qu'exceptionnellement substituées.Les principales flavones sont l'apéginine et la lutéoline, alors que les principaux flavonols sont la quercétine, kaempférol, et la myricétine. **(Bruneton, J. 2009)**

- **Les flavanones et les dihydroflavonols :**

Ces molécules sont caractérisées par l'absence de la double liaison C2-C3 et par la présence de centres d'asymétrie. Les variations structurales sont de même nature que celles décrites pour les flavones et les flavonols. Les dihydroflavonols se distinguent des flavanones par l'hydroxylation de la position C-3. Ces flavonoïdes semblent un peu moins fréquents que leurs homologues insaturés rassemblant les flavones et flavonols.

La principale flavanone est la naringénine, alors que la dihydroflavonols la plus rencontré est la catéchine **(Harbon, j 2000)**

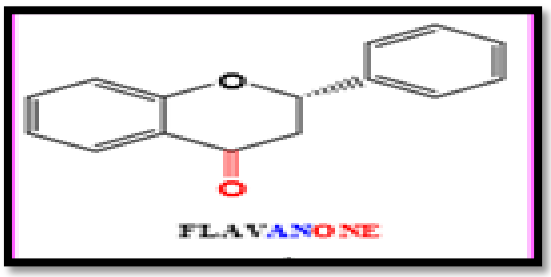


Figure 08 : Structure de base Les flavanones **(Bellebcir L, 2008)**

- **Les chalcones :**

Les chalcones, dépourvues de l'hétérocycle central, sont caractérisées par la présence d'un chaînon tricarboné, cétonique, α, β-insaturé. Si les substitutions sur le noyau A sont le plus souvent identiques à celle des autres flavonoïdes, le noyau B est assez fréquemment non

substitué. Pour ce type de molécules, la numérotation des positions est différente des autres flavonoïdes. Les chalcones les plus importants sont: la butéine et la phlorétine **(Markham 1982)**

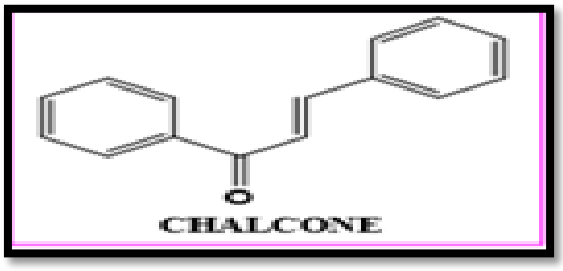


Figure 09 : Structure de base Les chalcones **(Calsamigla et *al* 2007).**

- **Les anthocyanidines**

Les anthocyanidines sont toujours hydroxylés en position 3, elles se caractérisent par l'absence du groupe hydroxyle à la position 4. Les anthocyanidines les plus abondants sont: la pélargonidine, la cyanidine et la péonidine **(Andersen 2010)**

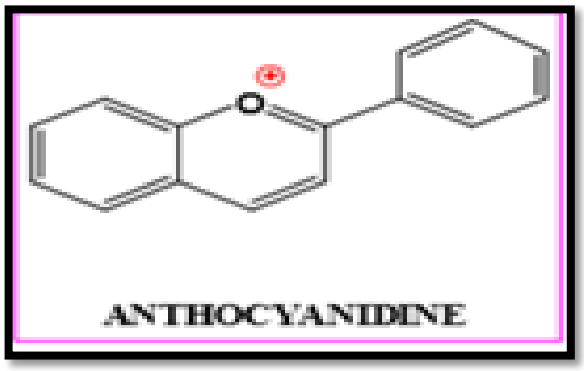


Figure 10 : Structure de base Les anthocyanidines **(KEBILIZ. 2016)**

3-1-2-2-Les tanins :

Les tanins sont des composés polyphénoliques de poids moléculaire allant de 300 à 3000Da caractérisés par leur astringence. Ils peuvent contracter les tissus en liant les protéines et en les précipitant, d'où leur emploi pour «tanner» les peaux. Les tanins sont subdivisés en deux groupes à savoir: les tanins hydrolysables; qui sont des oligo ou des poly-esters de sucres (généralement le glucose) avec des acides phénoliques (acide gallique pour les gallotanins; acide ellagique pour les ellagitanins) et peuvent être dégradés par hydrolyse chimique ou enzymatique et les tanins condensés (ou catéchiques, non hydrolysables), qui

sont constitués par des unités de flavane-3-ol liées entre elles par des liaisons carbone-carbone. **(Hurabeille. 1981)**

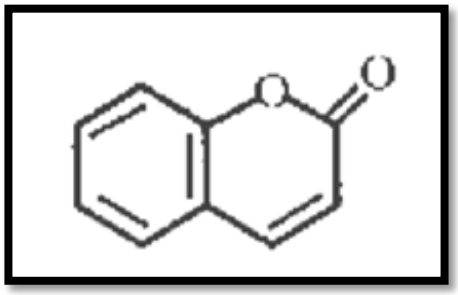


Figure 11 : Structure de base Les tanins **(Bruneton.,1999)**

3-1-2-3-Les coumarines :

Les coumarines sont des composés phénoliques ayant un squelette de base en C6-C3 généralement hydroxylés en position 7, en 6, 7,8.les coumarines sont des composés aromatique dérivant de l'acide O-hydroxy-Z-cinamique, de même que la coumarine ellemême dérivé de l'acide ortho-coumarique. Constituer trois type : les furanocoumarines, les pyranocoumarines et les hydroxycoumarines .Comme les autres composés phénoliques, les coumarines se rencontrent dans la nature sous forme de combinaisons, qui sont des hétérosides Quelques études attribuent à l'ombelliférone une activité bactériostatique d'où son utilisation autre fois dans le traitement de la brucellose en médicine vétérinaire **(Bougaud 2006).**

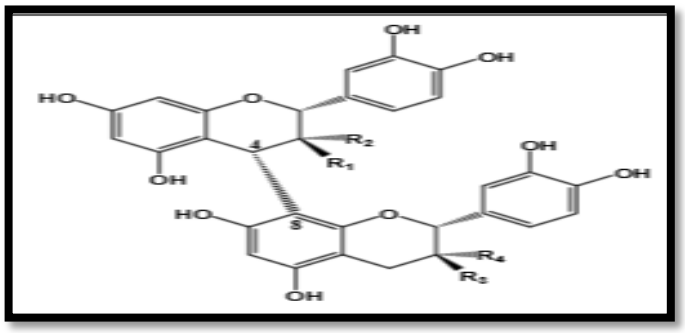


Figure 12 : Structure de base Les coumarines **(paris M et Hurabeielle ., 1981)**

3-1-2-4-Lignines :

Ces composés de haut poids molécules contribuent à former, avec la cellulose et les dérivés hémicellulosiques, la paroi des cellules végétales. Ce sont des polymères tridimensionnels résultant de la condensation (copolymérisation) de trois alcools phénylpropéniques. **(Privas. 2013)** La lignine peut être définie comme étant les parties non glucidiques de la membrane cellulaires des végétaux. La composition de la lignine varie en fonction de la plante dont elle est extraite et des conditions d'extraction. La lignine résulte de la polymérisation d'un composé phénolique en C6-C3 de nature para-hydroxycinnamylique qui serait essentiellement de l'alcool para-coumarylique et de ces dérivés méthoxylés : l'alcool coniférylique et l'alcool sinapylique. La lignine est le principal constituant du bois. Elle présente de l'ordre de 20 à 30 % de carbone de la biomasse végétale. C'est le deuxième composé organique de la biosphère après la cellulose. C'est une source naturelle renouvelable et abondante. La lignine se dépose entre les constituants polysaccharidiques des parois des cellules végétales spécialisées dans les fonctions de soutien et de conduction. La biodégradation de la lignine est possible par les enzymes ligninolytiques tels que la lignine peroxydase (LiP) et la manganése peroxydase **(Murry et *al* 1982)**

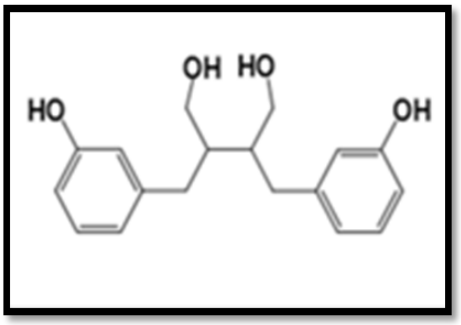


Figure13 : Structure de base Les Lignines **(Guignard et *al* 1998).**

4. La Biosynthèse des polyphénols :

La biosynthèse des polyphénols se fait par deux voies principales qui sont :

4.1. La voie de l'acide shikimique :

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

flavonoïdes et tannins condensés. Aussi, il est intéressant de préciser que la tyrosine et la phénylalanine dérivent de cette voie métabolique. En effet, ces deux acides aminés sont des intermédiaires métaboliques entre l'acide shikimique et l'acide cinnamique. **(Bruneton 1999)**

4.2. La voie de l'acétate :

La voie de l'acétate conduit (origine de ces poly à des poly ß-coesters (polyacétates) de longueur variable, menant par cyclisation à des composés polycycliques tels que les dihydroxy-1,8 anthraquinones ou les naphtoquinones. De plus, la diversité structurale des composés polyphénoliques due à cette double origine biosynthétique, est encore accrue par la possibilité d'une participation simultanée des deux voies (du shikimate et de l'acétate) dans l'élaboration de composés d'origine mixte, comme les flavonoïdes **(Kardasmani 1993).**

5. Rôle et intérêt des composés phénoliques :

5.1. Chez les humains :

Le rôle des composés phénoliques est largement montré dans la protection contre certaines maladies en raison de leur interaction possible avec de nombreuses enzymes et de leurs propriétés antioxydante .Spécifiquement, on attribue aux flavonoïdes des propriétés variées: veinotonique, antitumorale, anti-radicalaire, antiinflammatoire, analgésique, antiallergique, antispasmodique, antibactérienne, hépatoprotectrice, estrogénique et/ ou anti-estrogénique. Ils sont également connus pour moduler l'activité de plusieurs enzymes ou de récepteurs cellulaires. Les flavonoïdes favorisent la relaxation vasculaire et empêchent l'agglutinement des plaquettes sanguines par conséquent, ils réduisent la coagulation du sang et le rendent plus fluide. Ils limitent l'oxydation des lipides sanguins et contribuent à la lutte contre les plaques d'athérome. Ils sont aussi anxiolytiques et protèges nos artères contre l'athérosclérose et réduit la thrombose (caillots dans les artères) (**Crozier 2006)**.

5.2. Chez les végétaux :

Les composés phénoliques peuvent intervenir dans certains aspects de la physiologie de la plante (lignification, régulation de la croissance, interactions moléculaires avec certains microorganismes symbiotiques ou parasites...), dans les interactions des plantes avec leur environnement biologique et physique (relations avec les bactéries, les champignons, les insectes, résistance aux UV); soit directement dans la nature soit lors de la conservation après récolte de certains végétaux; dans les critères de qualité (couleur, astringence, amertume, qualités nutritionnelles...) qui orientent les choix de l'homme dans sa consommation des

organes végétaux (fruits, légumes, tubercules...) et des produits qui en dérivent par la transformation; dans les variations de certaines caractéristiques des végétaux lors des traitements technologiques (préparation des jus de fruits, des boissons fermentées...) pendant lesquels apparaissent fréquemment des brunissements enzymatiques qui modifient la qualité du produit fini **(Bravo L. 1998).**

6. Activités biologiques des polyphénols :

Les polyphénols disposent une extrême variété d'activités biologiques, le tableau cidessous présente quelques propriétés :

	Activités biologiques	**Exemples des polyphénols**
polyphénols	Antioxydant	Tanins, Acide phénoliques, coumarine, Lignines.
	Antimicrobienne	Flavonoïde (Hespéridine)
	Anti-inflammatoire	Acide phénoliques, Flavonoïdes (myricétine)
	Antiseptique	Acide phénoliques (phénol simple
	Anti-radicalaire	Acide phénolique. Flavonoïdes.
	Anti-cancéreux	Stilbénes, Flavonoïdes (La Catéchine)

Tableau 02 : Quelques propriétés des polyphénols **(Harborne 1998)**

Les polyphénols possèdent également diverse propriétés telle que **(Crozier 2006)** :

- ✓ Permettent aux végétaux de se défendre contre les rayons ultraviolets.
- ✓ Certains d'entre eux jouent le rôle de phyto-alexines comme les iso-flavonol (permettant de lutter contre les infections causées par les champignons, ou par les bactéries).

- ✓ Protéger l'homme contre certaines maladies en raison de leurs nombreuses enzymes et de leurs différentes propriétés biologiques.

Chapitre 03 :

Le stress oxydatif et l'inflammation

1-le stress oxydatif :

Définition :

Le stress oxydatif est un déséquilibre entre la production excessive des espèces réactives de l'oxygène (ROS/ERO) et les défenses antioxydants de l'organisme. Les ROS sont des molécules produites naturellement par les cellules. À faible quantité, elles jouent un rôle utile dans le fonctionnement cellulaire. Cependant, leur excès provoque des dommages au niveau des lipides, des protéines et de l'ADN. Pour se protéger, l'organisme possède des systèmes antioxydants enzymatiques (SOD, catalase, GPx) et non enzymatiques (vitamine C, vitamine E, glutathion). Lorsque les antioxydants deviennent insuffisants, un stress oxydatif apparaît, pouvant favoriser l'inflammation, le vieillissement cellulaire et plusieurs maladies chroniques. **(J,Liu X et *al* .2016)**

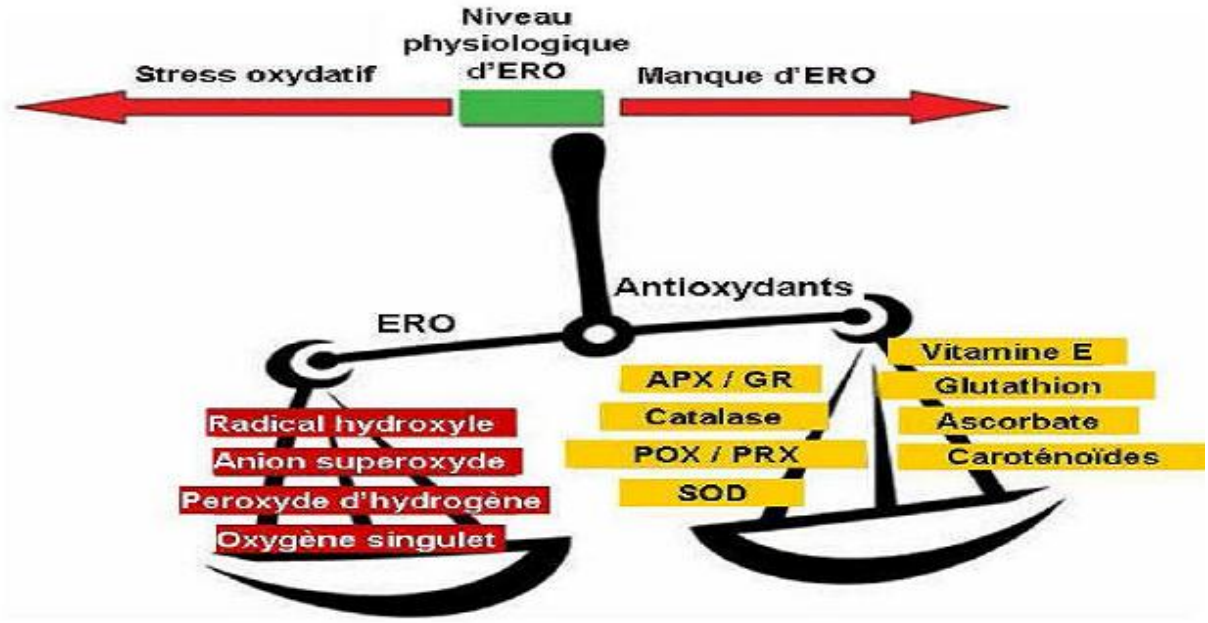


Figure 14 : Balance radicaux libre /antioxydants **(Pourrut Bertrand. 2008)**

2- Radicaux libres :

Les radicaux libres sont des molécules très réactives caractérisées par la présence d'un ou plusieurs électrons non appariés au niveau de leur couche externe. **(Halliwell., 2009)**

Cette particularité les rend instables et les pousse à réagir rapidement

Il existe trois principales catégories de radicaux libres :

-Les Dérivés primaires de l'oxygène Les espèces oxygénées EOA)) comme par exemple le radical superoxyde (O2) et le radical hydroxyle (OH) .les EOA incluent des radicaux libre et des composés réactifs oxydants non radicalaires (sans électrons libre dans leur couche externe) comme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) l'acide hypochloreux (HOCI) l'oxygénesingulet (O_2).

-Les espèces azotées actives (EAA) : comme par exemple l'ion prexynitrite (ONOO), le monoxyde d'azote (NO) **(Mohammed. 2014)**

-les Dérivés secondaires de l'oxygéne (espéce radicalaires) : radical peroxyl ROO, radical alkoxyle RO **(favier. 2013)**

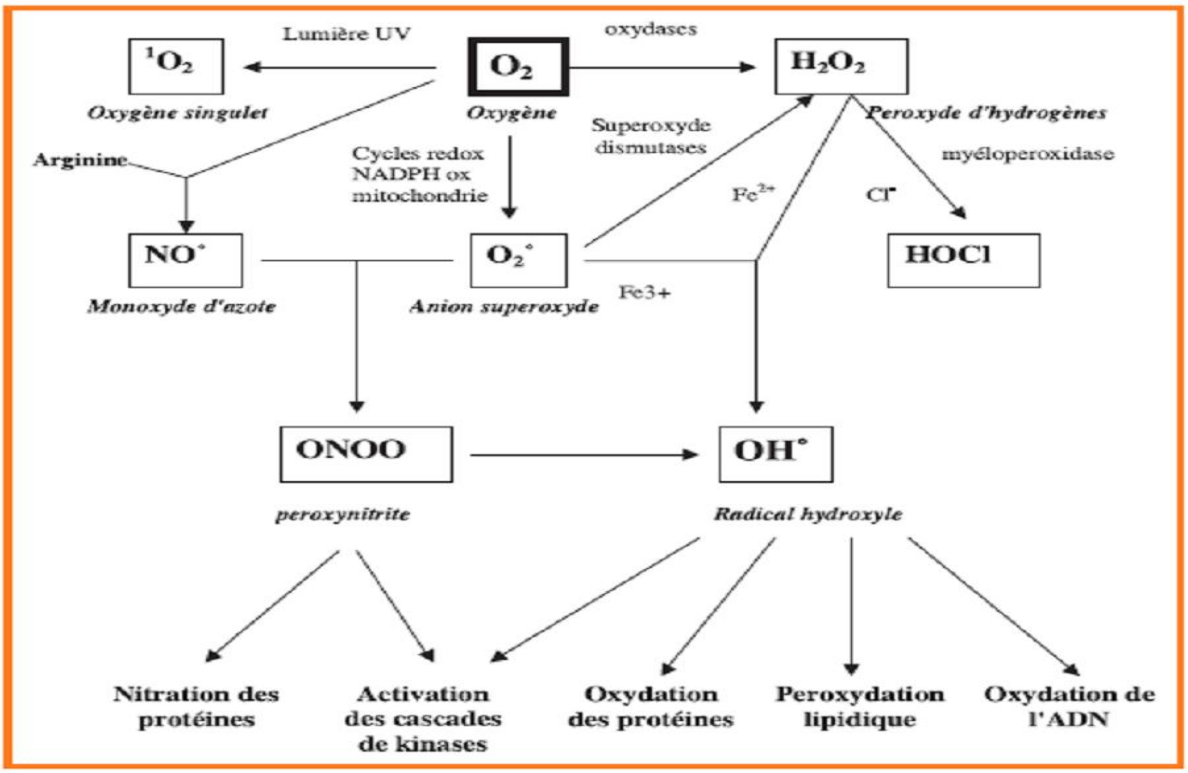


Figure 15 : origine des différents radicaux libre oxygénés et espèces réactives de l'oxygéné **(Favier. 2003)**

3- espèces azotées actives (EAA) :

3-1 Monoxyde d'azote :

Le monoxyde d'azote est un agent vasodilatateur, il est synthétisé à partir de l'acide aminé L-arginine dans les cellules endothéliales vasculaires par l'enzyme nitrique oxyde synthétase (NOS) selon la réaction suivante **(Moncada S et *al* .1993)**

$$\text{L-Arginine} + \boldsymbol{O_2} + \text{NADPH} \rightarrow \text{L-citrulline} + \boldsymbol{NO^-} + \boldsymbol{NADP^+}$$

3-2 Peroxynitrie ($\boldsymbol{ONOO^-}$) :

Le peroxynitre ($ONOO^-$) appartient un groupe des molécules dérivées du NO qui sont appelées espèces réactives de l'azote. Il est formé par une réaction chimique très rapide entre les deux radicaux.NO et l'anion superoxyde ($\boldsymbol{O_2^-}$) (réaction de kochlin ramontox) **(Francisco J et *al*. 2014)**

$$\text{NO} + \boldsymbol{O_2^-} \rightarrow \boldsymbol{ONOO^-}$$

3-3 Dérivés secondaires de l'oxygène

3-3-1 Radicaux alkyls R et peroxyl ROO:

Leur formation est le résultat de l'action oxydante d'OH^- Sur les chaines d'acides gras polyinsaturés (RH). La réaction comprend deux étapes, la première réaction (1) correspond à la perte d'hydrogène causée par un radical hydroxyle et la seconde (2) à la liaison de R^-avec une molécule d'oxygène

$$\text{RH} + \boldsymbol{OH^-} \rightarrow \boldsymbol{R^-} + \boldsymbol{H_2}\text{O} \qquad (1)$$

$$\boldsymbol{R^-} + \boldsymbol{O_2} \rightarrow \boldsymbol{ROO^-} \qquad (2)$$

Les radicaux alkyls sont à l'origine des processus d'oxydation en chaine et en particulier de la peroxidation lipidique **(Ibtissem. 2016)**

4- Pro-oxydants environnementaux :

Les pro-oxydants environnementaux tels que les pesticides, les métaux lourds, la fumée de cigarettes médicaments, par le rayonnement (radiation électromagnétique ionisante, lumière ultraviolette), ou lors d'un coup de chaleur **(Bannamara Fatima zahra. 2017)**

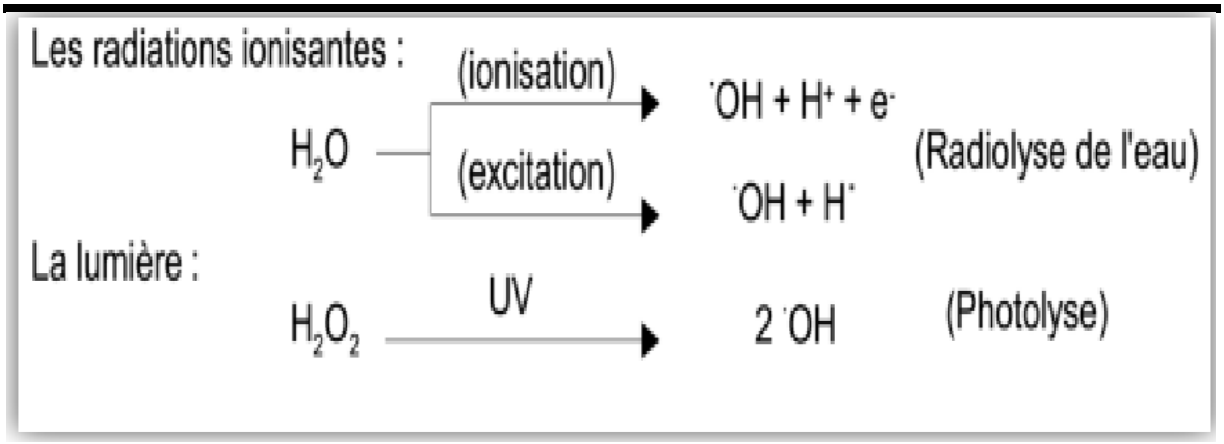


Figure 16 : formation les ROS par le rayonnement électromagnétique **(Bannamara Fatima zahra. 2017)**

5- Rôle physiologique des espèces réactives :

La production de EOA et des ENA est permanente et physiologique, elle n'est pas limitée aux conditions pathologiques, car ces espèces réactives participent à de nombreuses fonctions biologiques **(koechlin-Ramonatxo Christelle. 2006)**

Ces espèces réactive (O_2^-,H_2O_2, NO^-, $ONOO^-$, HOCI) participent aussi à la différenciation cellulaire, l'apoptose, l'immunité et la défense contre les micro-organismes **(Favier Alain. 2003)** et la régulation de nombreux facteurs de transcription tels que l'AP-1 (Activateur protein-1)et le HSF-1 (facteur de choc thermique-1) qui active des gènes dits protecteurs pour la cellule. Ces gènes régulent l'expression de molécules de défense telles que les antioxydants ou les HSP (protéine de choc thermique) qui contribuant aux processus de réparation et de régénération cellulaire. Les EOA participeraient également à l'amélioration du captage musculaire du glucose et à la reconstitution des stocks en glycogène musculaire **(koechlin-Ramonatxo Christelle. 2006)**

6- principales cibles biologiques de stress oxydant :

Les lipides :

L'initiation de la peroxydation lipidique est due à l'attaque des acides gras par les EOA, c'est une réaction en chaine qui est un exemple d'oxydation très dangereux pour les cellules provoqué par les dérivés de l'oxygène, en particulier les radicaux hydroxyles (OH) ou peroxyles (ROO-), capables d'arracher un atome d'hydrogène d'un groupe méthylène(CH2), laissant un électron non apparié sur l'atome de carbone **(Theron P. 2006)**

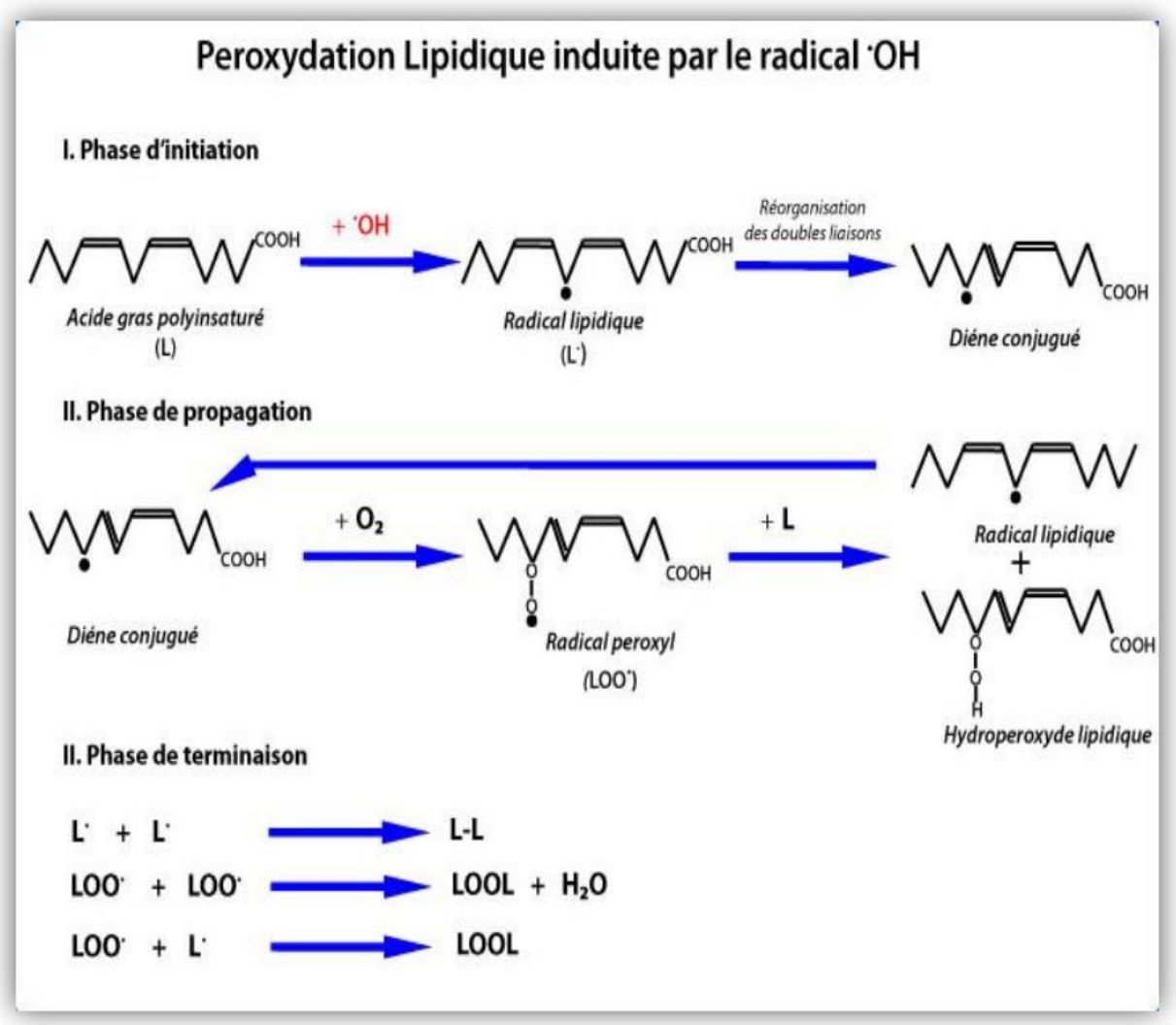


Figure 17 : Peroxydation lipidique induite par le radical HO **(Theron P. 2006)**

L'autoxydation est une réaction directe de l'oxygène moléculaire avec des composés organiques .dans le cas des acides gras insaturés, l'oxygène se fixe sur la double liaison pour donner des hydroperoxydes. L'oxygène peut exister sous une forme beaucoup plus réactive correspondant à un état excité appelée oxygène singulet, et l'oxydation indirecte des acides gras insaturés par302 **(Cillard Josiane. Cillard pierre 2006)**

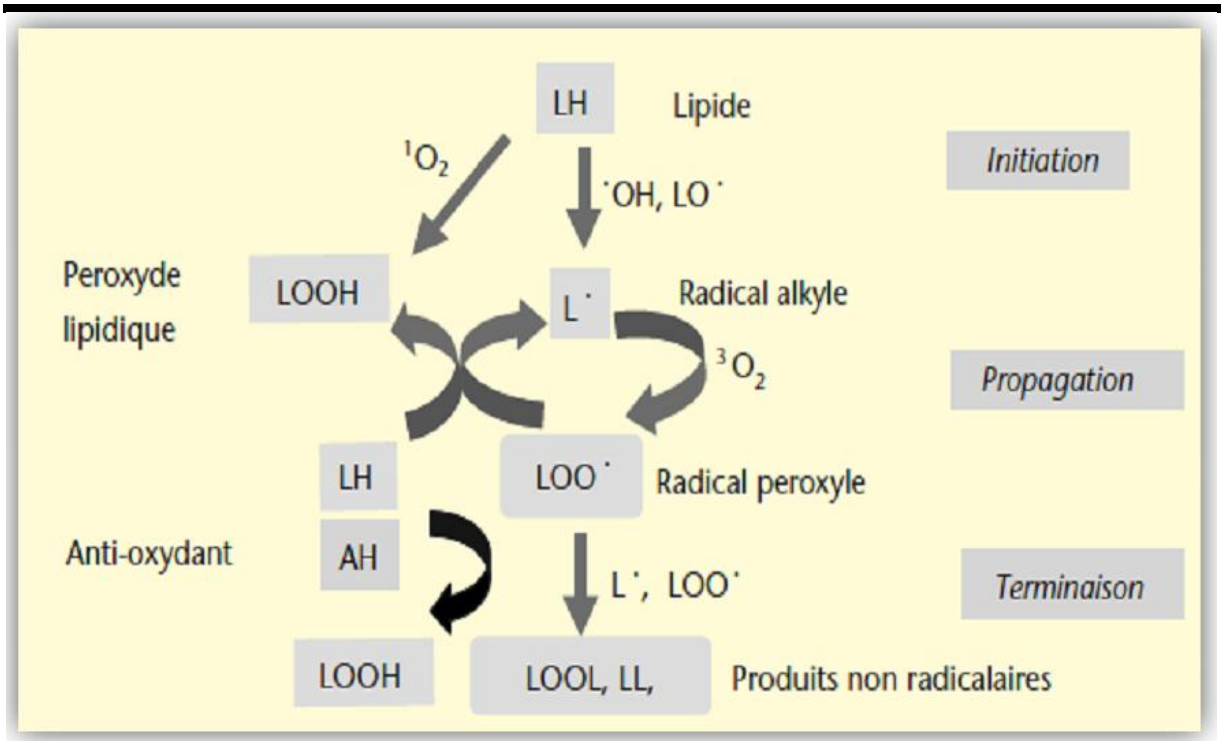


Figure 18 : mécanisme de l'autoxydation des acides gras par l'oxygène triplet et l'oxygène singulet **(Cillard Josiane. Cillard pierre 2006)**

Elle a des conséquences multiples : L'attaque des lipides circulants aboutissant à la formation des lipoprotéines de densité légère (LDL) oxydées qui captées par des macrophages, formeront le dépôt lipidique de la plaque d'athérome des maladies plasmiques et une augmentation de la charge négative de surface, et en perturbant les membranes des organites cellulaires

Elle fournit également une grande variété de produits qui peuvent réagir avec les protéines et l'ADN .parmi les produits formés lors de la peroxydation lipidique, l'isoprostane, le malondialdéhyle (MDA), les acides thiobarbiturique (TBARS) et le 4-hydroxynonenal (4-HNE) sont étudiés comme marqueurs de la peroxydation lipidique, et le malondialdéhyle (MDA), est un bon marqueur de la perxydation lipidique **(Blandine G 2006)**

-L'ADN :

Les attaques radicalaires de l'ADN peuvent être classées en cinq catégories selon le type de dommages causés **(Mohamed., 2014)** :

-L'oxydation des bases : par exemple, la base guanine est principalement touchée par les phénomènes d'oxydation de l'ADN, la guanine va réagir avec le radical hydroxyle pour former du 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine (8-OH-dG). Le 8-hydroxy-2'-désoxyguanosine va

alors s'apparier avec l'adénine au lieu de la cytosine ce qui va induire des mutations au sein de l'ADN **(Florence., 2016).**

-la formation de sites abasiques due à la rupture de la liaison N-glycosidique entre le désoxyribose et la base azotée

-les pontages ADN-protéines : les radicaux libres peuvent agir indirectement en attaquant les protéines qui sont en contact de l'ADN : histones, enzymes et facteurs de la réplication ou de la transcription… les protéines oxydées réagissent alors avec l'ADN formant des pontages ADN- protéines.

.Les coupures des brins résultant essentiellement d'une déshydrogénation du désoxyribose **(Mohamed., 2014)**

.la formation d'adduits due aux aldéhydes issus de la peroxydation lipidique en particulier le 4-hydroxy-2-nonénal (4-HNE) et la malondialdéhyde (MDA) **(Marnett., 1999).**

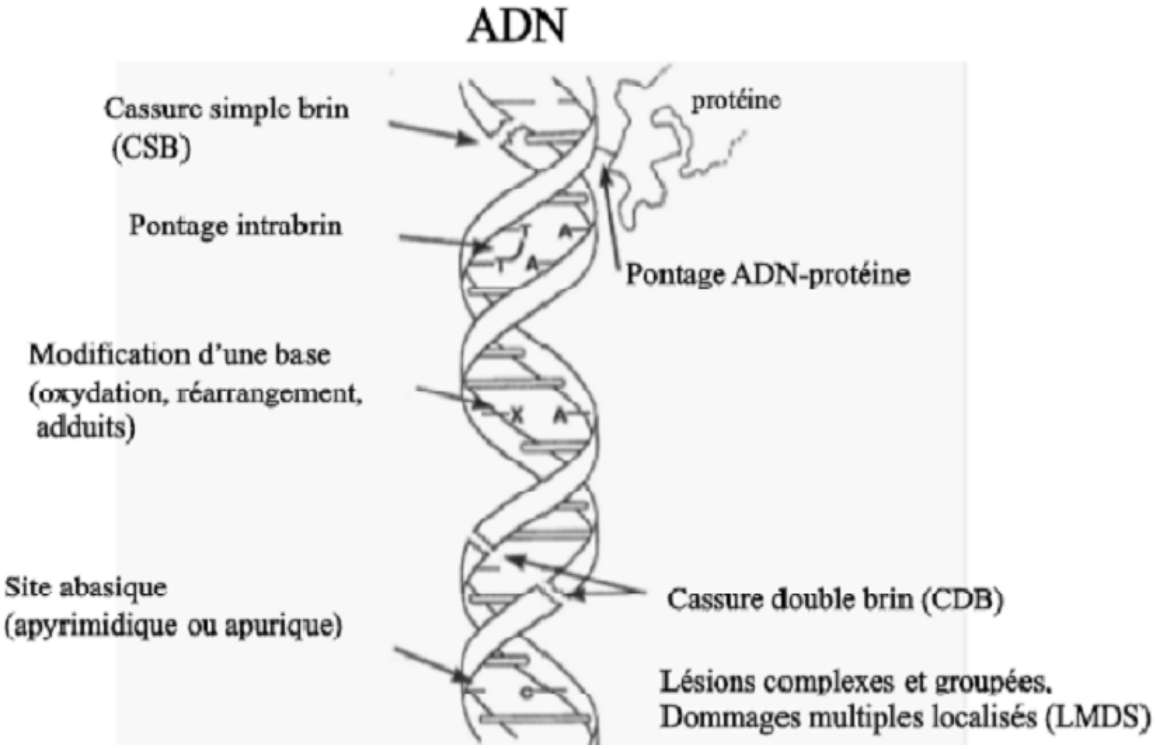


Figure 19 : les principaux dommages oxydatifs médiés à L'ADN par les ERO **(Averbeck., 2006)**

-Les Glucides :

Si la chimie l'attaque radicalaire des polysaccharides a été beaucoup moins étudiée que celle des autres macromolécules, il n'en demeure pas moins que les EOA attaquent les mucopolysaccharides et notamment les protéoglycanes du cartilage. Par ailleurs, le glucose peut s'oxyder dans des conditions physiologiques, en présence de traces métalliques, en libérant des cétoaldéhydes H2O2 et HO-, qui entraineront la coupure de protéines ou leur glycation par attachement du cétoaldéhyde, formant des produits de glycation avancée (ou AGE pour advanced glycation end products). Ce phénomène de glycosoxydation est très important chez les diabétique et contribue à la fragilité de leurs parois vasculaires et de leur rétine **(Favier Alain. 2003)**

-Les protéines :

La toxicité des ROS s'exerce sur les protéines. Ces POS sont en effet capables de réagir avec différents acides aminés des chaines de protéines, altérant également leur fonction (YVES. 2008). Les acides aminés des chaines de protéines, altérant également leur fonction tryptophane) sont les plus sensibles à l'oxydation. Par exemple, l'oxydation des groupements thiols (-SH) peut donner lieu à la formation de pont disulfure entre deux résidus **(Florence. 2016)**

l'attaque radicalaire de ces acides aminés provoquera l'oxydation de certains résidus entrainant des dommages irréparables comme des modifications fonctionnelles importantes (perte d'activité enzymatique, non reconnaissance d'un ligand par un récepteur …) **(étienne., 2016)**

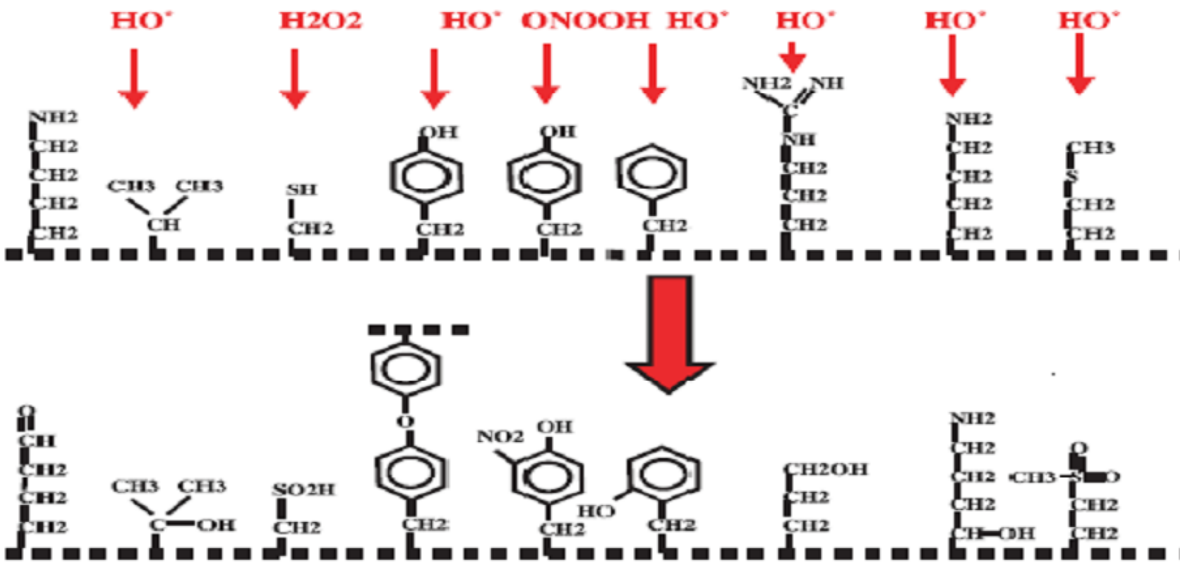


Figure 20: Nature de quelques modifications des chaines latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire **(favier. 2003)**

7-Rôle pathologique du stress oxydant :

Le stress oxydant engendre des perturbations biologiques, la baisse de la fluidité des membranes, les anomalies de récepteurs, la diminution de la sensibilité à l'insuline, la perturbation de l'immunité cellulaire, la fibrose, les dépôts de lipides, l'affaiblissement musculaire, la mort neuronale ou apparition de mutations **(Favier Alain. 2003)**

De nombreuses anomalies pathologiques sont également induites par le stress oxydant : mutations, carcinogenèse, malformations des fœtus, dépôts de protéines anormales, fibrose, formation d'auto-anticorps, dépôts de lipides oxydés, immunosuppression. Ces conséquences donnée certain pathologies **(Favier Alain. 2003).** (Figure)

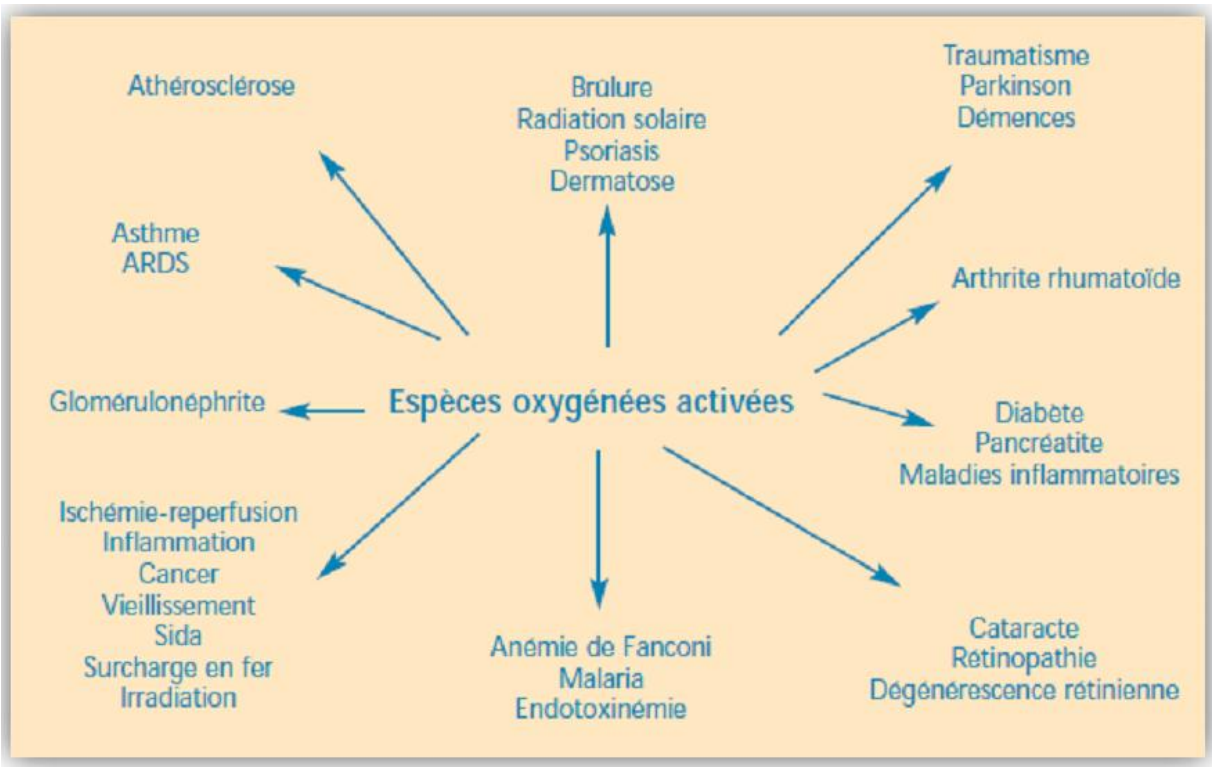


Figure 21 : différent pathologie causée par les EOA **(Pincemail J,Heusele C.Bonté F,Limet R., Defraigne J.O 2001)**

7-1 Les antioxydants (Système de défense) :

7-1-1-Généralité :

Un antioxydant est une molécule assez stable pour faire donner un électron à un radical libre rampant et le neutraliser, réduisant ainsi sa capacité à l'endommager. Ces antioxydants retardent ou inhibent les dommages cellulaires principalement par leur propriété de piégeage des radicaux libre **(V.Lobo et al. 2010)**

7-1-2 -Classification des antioxydants :

7-1-2-1 Antioxydants endogènes :

a-Antioxydants enzymatiques :

-Super oxyde dismutase (SOD) :

Ce métallenzymes retrouvées dans toutes les cellules animales ou végétales. Leur structure forme un puits hydrophobe au centre de enzyme qui élimine l'anion superoxyde **(Yves. 2008),** est une enzyme qui élimine l'anion superoxyde par une réaction de dismutation, elle produit de l'oxygène et du peroxyde d'hydrogène **(Zelko et al. 2002)** Il existe trois grandes familles de superoxyde dismutase selon le cofacteur métallique : Cu /Zn (qui se lie à la fois le cuivre et le zinc), Fe et types Mn (qui se lient soit du fer ou du manganèse). Et enfin le type Ni qui se lie nickel **(Wuerges et al. 2004)**

-Catalyse

La catalyse (CAT) est enzyme commune à presque tous les organismes vivant, qui sont exposés à l'oxygène, où elle catalyse la décomposition du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène. **(chelikani et al. 2004),** le peroxyde d'hydrogène est un sous-produit nocif de nombreux processus métaboliques normaux : pour éviter tout dommage, il faut le transformer rapidement en d'autres substances moins dangereuses **(Gaetani G et al. 1996)**

-Glutathion peroxydase (GPX) et réductase (GR) :

Les glutathions peroxydases et réductases sont localisées dans le cytosol et dans les mitochondries. Le rôle de la glutathion peroxydase (GPX) est de réduire d'une part le peroxyde d'hydrogène en molécule d'eau, et d'autre part hydroperoxydes organiques (ROOH) en alcools. Lors de cette réaction, qui demande l'intervention de deux molécules de glutathion (GSH), Celles-ci se transforment en glutathion- disulfure (GSSH).

$$H_2O_2 + 2GSH \xrightarrow{GPx} 2H_2O + GSSG$$
$$ROOH + 2GSH \xrightarrow{GPx} ROH + H_2O + GSSG$$

La glutathion réductase (GR), quant à elle, a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSH Au cours de cette réaction, la glutathion réductase utilise un cofacteur, le NADPH : **(Marfak. 2003)**

GSSH + NADPH + H^+ 2GSH + $NADP^{++}$

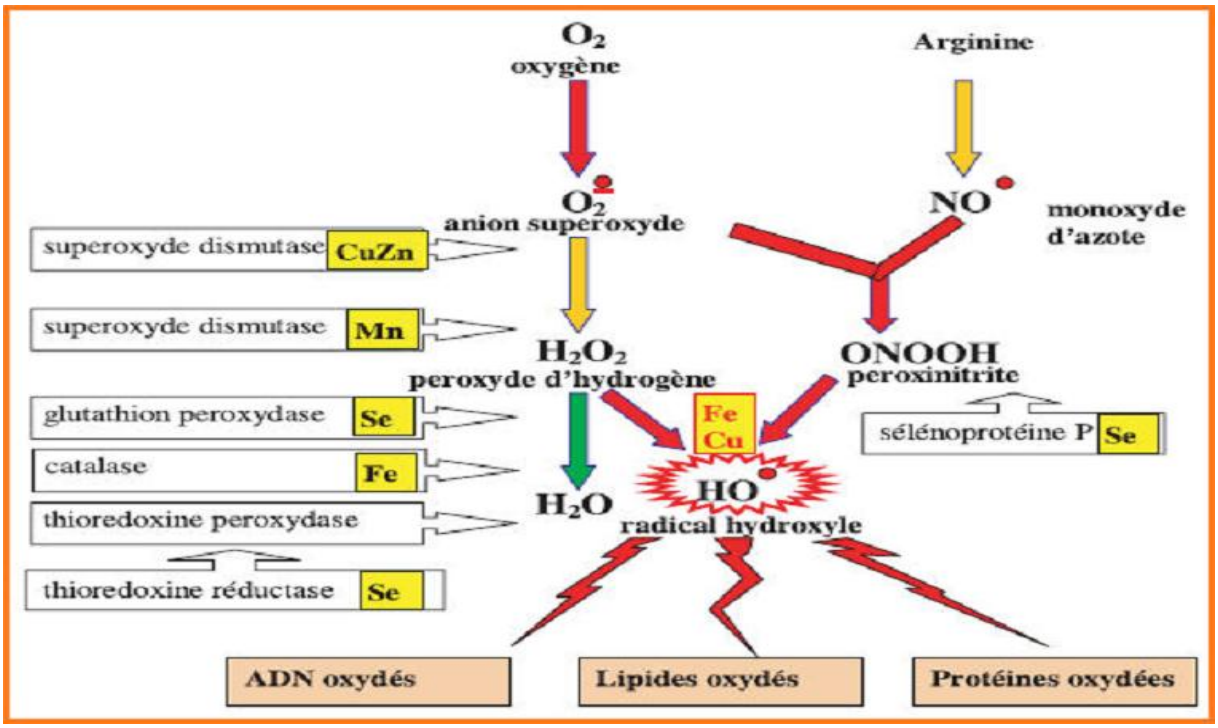


Figure 22 : Mode action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants de leur cofacteur métallique **(Favier. 2003)**

b- Antioxydants nom enzymatiques :

-Glutathion réduit (GSH) :

Glutathion est un tripeptide (L γ -glutamyl-L-cysteinyl-L-glycicine) qui comprennent un groupe thiol (sulfhydryle). et un cofacteur de plusieurs enzymes détoxifiantes, il détoxifie directement et réduire l'H_2O_2en l'anion superoxyde et le radical hydroxyle.

Le GSH est très abondant dans tous les compartiments cellulaires et c'est le principal antioxydant soluble. Le rapport GSH/GSSG est déterminant majeur du stress oxydatif, il a un

rôle dans la conversion de vitamine C et E à leur formes actives. Et aussi protège les cellules contre l'apoptose en interagissant avec les voies de signalisation pro-apoptotiques et anti-apoptotique **(Esra Birben et *al* 2012)**

-L'acide urique :

Il s'agit d'un produit issu du catabolisme des bases puriques. L'acide urique, présent à des concentrations beaucoup plus élevées que l'acide ascorbique, apporte les deux tiers de la capacité antioxydant du plasma. En cas de stress oxydant, la concentration de l'acide urique augmente (Mohamed. 2014), car est un piégeur de1O2, des radicaux peroxyles et hydroxyles (RO_2^- HO-), de l'ozone et de HCIO. La réaction de l'acide urique avec ces ROS génère des radicaux moins réactifs que HO- **(Nadji. 2010)**

c- Antioxydants exogènes :

-vitamine c (acide ascorbique) :

L'acide ascorbique est une vitamine hydrosoluble trouvé chez les animaux et les plantes. Comme il ne peut pas être synthétisé chez l'homme et doit être obtenu à partir du régime, **(Smirnoff. 2011).**l'acide ascorbique est un agent réducteur et peut réduire et neutraliser ainsi ROS **(Padayatty et al 2003),** c'est-à- dire c'est un piégeur très efficace des ions superoxydes $O2^-$, du peroxyde d'hydrogène H_2O_2 des radicaux hydroxyles OH, et l'oxygène singlet $1O_2$ **(Atti et Ikram. 2014).** Il est aussi capable de recycler l' α-tocophérol de façon à agir en synergie avec ce dernier dans la prévention de la peroxydation lipidique **(F.Bennamarza. 2017)**

-vitamine E (tocophérol) :

La vitamine E ou α –tocophérol(α-TOH) est un liposoluble est concentrée dans le site interne hydrophobe de la membrane cellulaire et constitue la principale défense contre les lésions membranaires induites par l'oxydant. l' α -tocophérol est la forme la plus active de vitamine E et le principal antioxydant lié à la membrane cellulaire (**EsraBirben al. 2012),** et qui assure la protection des membrane contre l'oxydation par des radicaux lipidiques produites dans la réaction en chaine de la peroxydation lipidique **(traber MG, Atkinson J. 2007)**

-Les Caroténoïdes (β-carotène) :

Les caroténoïdes sont un groupe de composés phytochimiques qui sont responsables de différentes couleurs des aliments, jouant un rôle important dans la prévention des maladies humaines et le maintien d'une bonne santé **(Rao AV et Rao LG. 2007)**

Le béta-carotène est un précurseur du rétinal Vitamine A agir comme des antioxydants dans plusieurs mécanismes comme(le β-carotène inhibe l'activation de NFkB et affectent également l'apoptose des cellules) **(Esra Birben et *al*. 2012).**

-Polyphénols :

Les polyphénols tels que les flavonoïdes, les acides phénoliques, les coumarines, stibènes, les tanins et les anthocyanes sont des métabolites secondaires présents dans les plantes qui servent de protection contre les stress oxydatif **(Enrique et *al*. 2012)**

Les polyphénols réduits d'un certain nombre de maladies chroniques, y compris le cancer, les maladies cardiovasculaires (MCV) et les troubles neudégénératifs. Plutôt que d'exercer des effets antioxydants directs **(David vauzour et *al*. 2010)**

-Oligoéléments :

Certaines enzymes antioxydants requièrent un oligoélément pour maintenir leur activé catalytique comme le zinc et /ou le cuivre pour la SOD, sélénium pour la GPx **(Ibtisemm Tolba. 2016)**

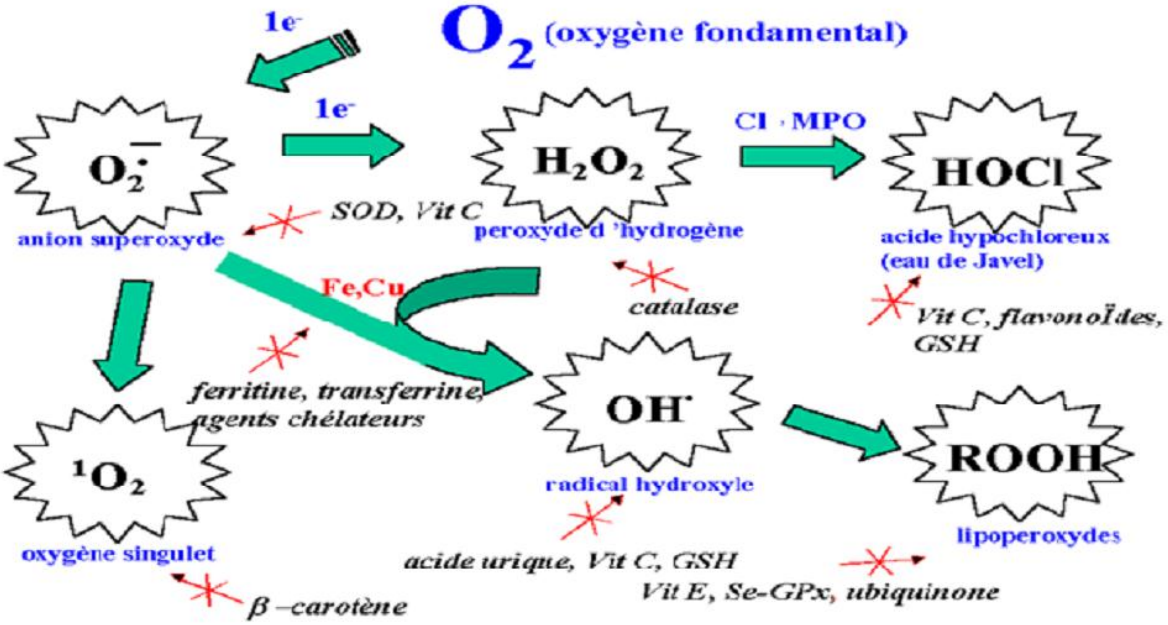


Figure 23 : Aperçu des espèces oxygénées activées (EOA) **(Pincemail J.1998)**

7-2 Les anti-inflammatoires:

7-2-1 Généralités :

Les anti-inflammatoires sont des médicaments qui antagonisent le processus inflammatoires. A côté des analgésiques antipyrétiques tels que l'acide acétylsalicylique (Aspirine) doués, à forte dose ou à doses continues, de propriétés anti-inflammatoires **(Mohr et *al*. 2001)**

7-2-2 Anti-inflammatoires non stéroïdiens :

a) Définition :

Les anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) des glucocorticoïdes, regroupent différant classe chimiques de synthèse de structure non stéroïdienne (**Muster. 2005)** ce sont des médicaments symptomatiques capables de s'opposer au processus inflammatoire, quelle qu'en soit la cause (Mécanisme, chimique, infectieuse, immunologique) et ils sont très efficaces pour la douleur et l'inflammation. En raison de leurs propriétés, cette classe thérapeutique est l'une des plus utilisées dans le monde (4,5% de la consommation médicamenteuse des pays industrialisé) **(Taiba et *al.* 2017).**cependant, ils sont connus pour de multiples effet indésirables, notamment des saignements gastro-intestinaux, des effets secondaires cardiovasculaires et néphrotoxiques **(Wongrakpanich et *al.* 2018)**

b) Mécanisme d'action :

Lorsque l'inflammation, les phospholipase A_2 sont alors activées transformant les phospholipides membranaires en acide arachidonique qui sera métabolisé en prostaglandines (PG) par la cyclo-oxygénase (COX) **(Neant. 2017).** Les anti-inflammatoires non stéroïdien agissent sur cette phase de l'inflammation en inhibition la cyclooxygénase et par conséquent la synthèse des prostaglandines. De cette inhibition enzymatique découlent des conséquences bénéfiques ou indésirables un risque d'ulcère à l'estomac par inhibition de la synthèse des autres prostaglandines qui protègent la muqueuse gastrique. L'ulcération gastroduodénale et les saignements digestifs sont attribués essentiellement à l'inhibition de cyclo-oxygénases de type1. Les AINS inhibant sélectivement la COX-2 ont une action anti-inflammatoire et

antalgique à peu près identique, aux posologies conseillées, à celle des non AINS sélectifs mais entrainent moins de troubles digestifs **(Heymonet. 2013)**

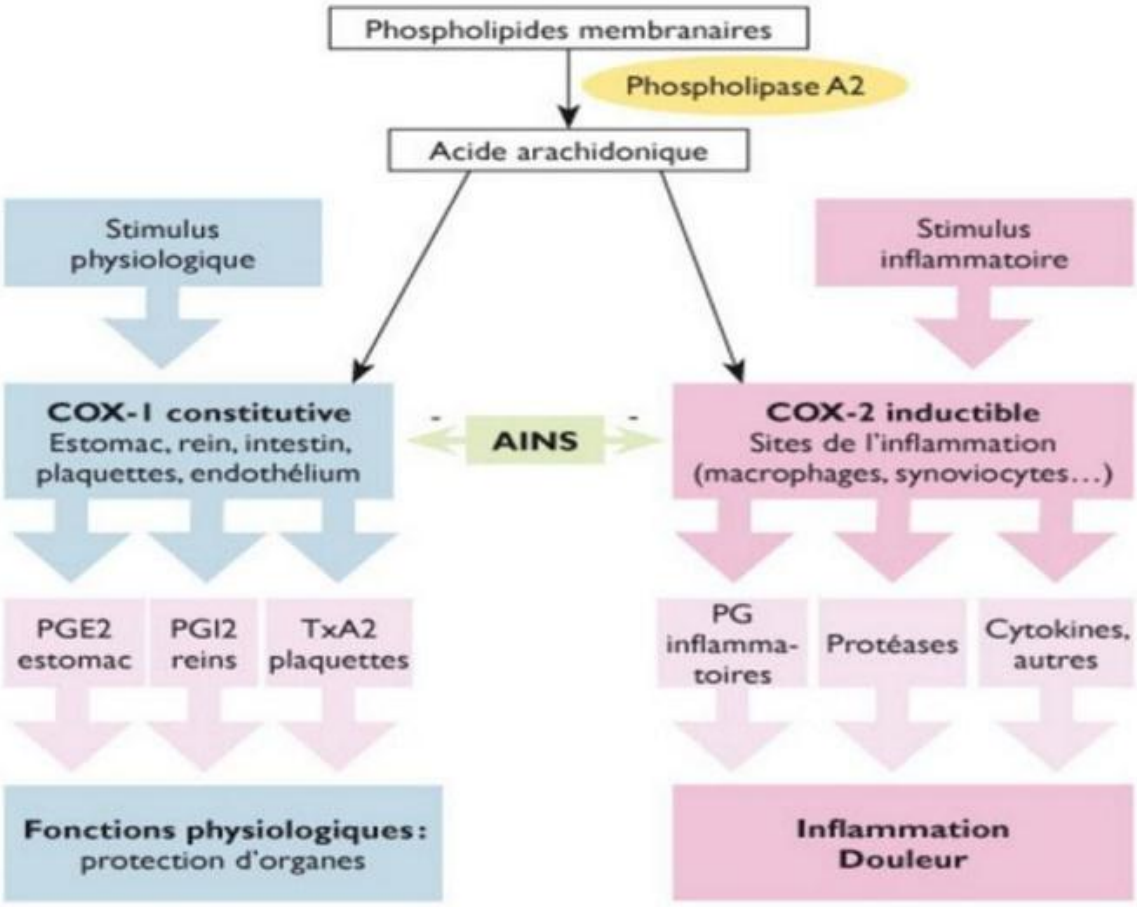


Figure 24 : Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroidiens **(Hilda et *al.* 2010)**

c) Effet secondaire :

Les effet secondaires des ANIS peuvent être le résultat de l'inhibition de la synthèse des prostaglandines ou bien déviation du métabolisme de l'acide arachidonique vers une voie autre que celle de la cyclo-oxygénase, notamment la voie de la lipo-oxygénase.

-Effet gastroduodénaux :

Les prostaglandines jouent un rôle important dans le muqueux gastrique augment la production mucus, la perfusion sanguine gastrique et diminuent la production des radicaux libre sauf en cas d'utilisation AINS à long terme où se produits dyspepsie et ulcères gastroduodénaux

-Effet sur le rein :

Complication réno-vasculaires : œdèmes par rétention hydro sodée, oligurie par Insuffisance rénale aigue **(Annick. 2018)**

-Effets cutanés :

Dermatite exfoliatrice, syndromes de Stevens-Johnson et de Lyll. Les éruptions diverses, l'urticaire, la photosensibilisation (Notamment avec le kétoprofène en application cutanée) **(Sivry. 2014)**

-Effet Cardiovasculaires :

Résistance au traitement antihypertenseur, poussée hypertensive, insuffisance cardiaque congestive, risque thrombotique artériel (En cas de prise prolongée ou à dose importante) **(Gungomer. 2015)**

7-2-3 Les Anti-inflammatoires stéroïdiens :

a) Définition :

Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), os les glucocorticoïdes sont des dérivés synthétiques de la cortisone, naturellement sécrétée par les glandes surrénales. Ils sont de puissants anti-inflammatoires doués également de propriétés immuno-modulatrices et antiallergiques **(Heymonent. 2013**).ils ont tous une activité hormonale sur les régulations métabolique (glucidique, protidique, lipidique notamment) et ils entrainent la mise au repos des surrénales par un mécanisme de freination hypothalamo-hypophysaire **(Muster. 2005)**

Contrairement aux Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), les glucocorticoïdes sont capable d'inhiber toutes les phases de la réaction inflammatoire. Par leur action directe sur les vaisseaux, ils diminuent des phénomènes vasculaires de l'inflammation. Par leur effet antiprolifératif sur les histiocytes-macrophages de tous les types, les lymphocytes, les plasmocytes, les fibroblastes et les polynucléaires neutrophiles, ils inhibent les phénomènes cellulaires précoces et tardifs de l'inflammation **(Muster. 2005)**

b) Mécanisme d'action :

Les corticoïdes ont mécanisme d'action originaux qui sont essentiellement génomique (Transcriptionnels) caractérisés par l'activation (Transactivation) ou l'inhibition (trans-

répression) de nombreux gènes cibles **(Makenza et Medjmedj. 2018).**Ces actions s'exercent dans de nombreuse cellules impliquées dans l'immuté innée **(Muster. 2005)**

Les glucocorticoïdes sont véhiculés par les protéines de transport que sont la transcortine et l'albumine. Ils traversent les membranes cellulaires par diffusion. Dans le cytoplasme, ils se fixent sur un récepteur spécifique qui appartient à la superfamille des récepteurs aux stéroïdes après fixation du glucocorticoïde, le complexe glucocorticoïde-récepteur migre vers le noyau et va agir directement sur l'ADN en se fixant sur des séquences spécifiques appelmées GRE (Glucocorticoïde réponse élément), intervenant ainsi dans la régulation (Activation ou inhibition) de la trades gènes cibles **(Heymonet. 2013).** C'est ainsi que sera stimulée la synthèse d'une protéine, la lipocortine, qui inhibe la phospholipaseA_2, réduisant ainsi la libération d'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires et donc la formation des médiateurs de l'inflammation, prostaglandines et leucotriénes. Les glucocorticoïdes diminuent également la synthèse d'une série de protéine importante pour les phénomènes inflammatoires, par exemple : les interleukines et d'autres cytokines, la phospholipase A_2, la cyclooxygénase 2 **(Lùllmann et *al.* 1996).**les corticoïdes régulent aussi les phénomènes d'activation et de survie cellulaire (Apoptose) expliquant leur efficacité cytostatique dans certaines affections hématologiques malignes **(Muster. 2005)**

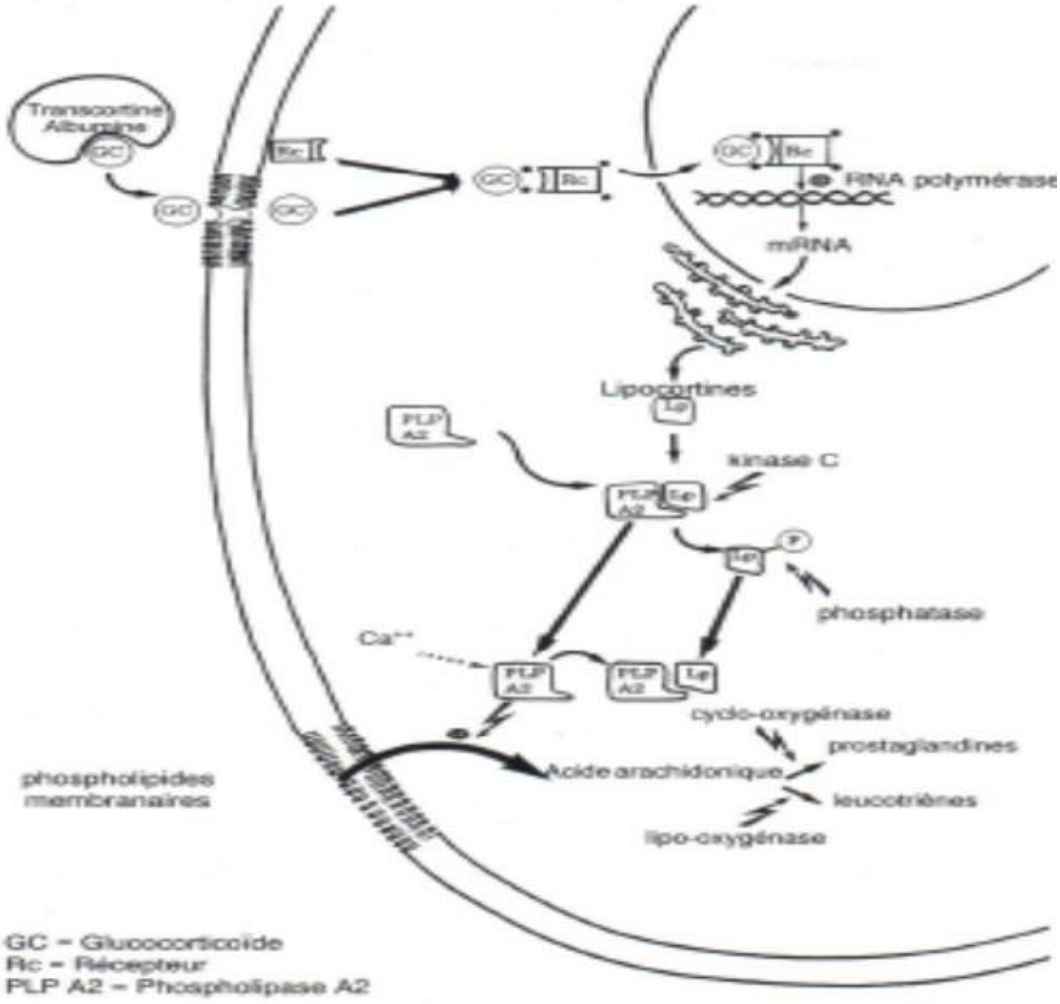


Figure 25 : Mécanisme d'action des glucocorticoïdes **(Heymonet. 2013)**

c) Effet secondaires :

Lors d'une administration brève, les glucocorticoïdes même à doses élevées, ne présentent pratiquement aucun effet secondaire**.**

Au cours d'une administration à long terme, ils entrainent une tendance à l'infection, altération des processus de cicatrisation. L'activité glucocorticoïde exagérée entraine :

-une augmentation de la néoglucogenèse et de la libération de glucose. Sous l'action de l'insuline, glucose est transformé en triglycérides (Dépôt adipeux : visage lunaire et épaississement du tronc), et en cas d'augmentation insuffisante de la sécrétion d'insuline, on observe un diabète stéroïdien **(Lùllmann et *al*. 1996)**

-Une dégradation accrue des protéines avec atrophie des muscles squelettiques, ostéoporose, trouble de la croissance chez l'enfant, atrophie cutanée. Les conséquences de l'activité minéralo-corticoïde chez l'enfant, atrophie cutanée. Les conséquences de l'activité minéralo-corticoïde du cortisol sont la rétention d'eau et de sodium, l'augmentation de la pression artérielle, la formation d'œdèmes, et la perte du potassium avec risque d'hypokaliémie **(Lùllmann et *al.* 1996)**

7-2-4 Anti-inflammatoires d'origine végétale :

Le nombre de composés phytochimiques trouvé dans le règne végétal est très vaste, et leur spectre d'activité est tout aussi grand. Certains de ces composéphytochimiques ont des propriétés anti-inflammatoires. Grâce à leur richesse en composés bioactifs tels que les polyphénols, les flavonoïdes ou les terpénoïdes. Beaucoup sont présumés agir en bloquant les voies de la cyclooxygénase et lipoxygénase ainsi que par d'autres mécanismes **(Heymonet. 2013)**

Partie expérimentale
1-Matériel et Méthodes

1.1. Matériel végétal :

Notre étude portée sur *Artemisia herba alba* de la famille *Astéraceae*

a- La matière végétale :

Artemisia herba alba

b-Conservation (séchage)

Les plantes espèces ont été nettoyées et conservée, à une température ambiante dans une pièce à l'abri de soleil puis elles ont été séchée et broyée

c- la poudre végétale (broyage)

Dans un mortier, on broie les parties aériennes de la plante jusqu'à l'obtenir une poudre presque fine

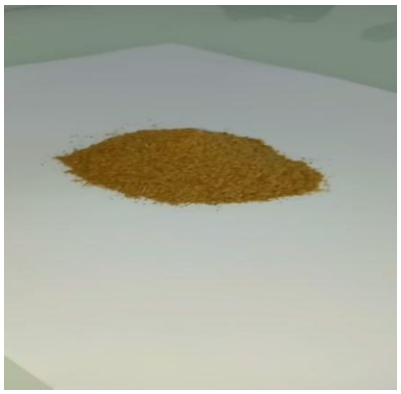


Figure 26 : la poudre de la plante *Artemisia herba alba*

1.2. Extraction des polyphénols

1.2.1. Préparation des extraits phénoliques

10 g de la poudre végétale de *Artemisia herba alba* ont mis à macération pendant 24 heures à température ambiante dans un mélange méthanol/eau (70:30, V/V) ou dans 100 mL d'eau distillée. Après macération, le mélange est filtré sur papier Whatman. L'extraction est

répétée plusieurs fois avec renouvellement du solvant afin d'optimiser le rendement d'extraction. Le solvant est ensuite éliminé du filtrat.

Cette série d'extractions permet d'obtenir trois types d'extraits : aqueux, éthanolique et méthanolique. Les extraits obtenus sont séchés puis conservés jusqu'à leur utilisation ultérieure.

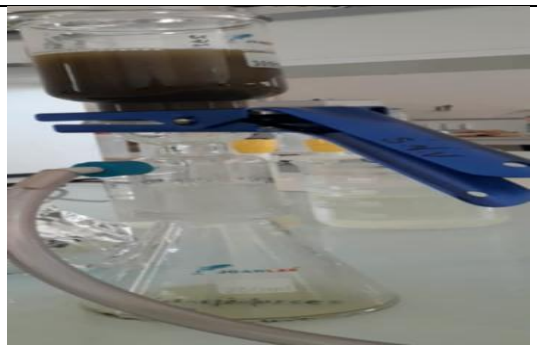
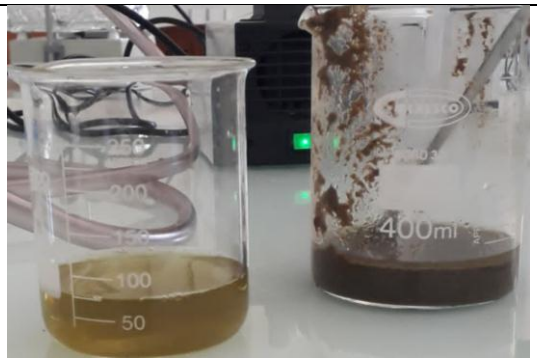
A	
B	
C	
D	

Figure 27: les différentes étapes d'extraction (« A »- macération, « B »-filtration, «C » aspect de l'extrait phénolique, « D » séchage)

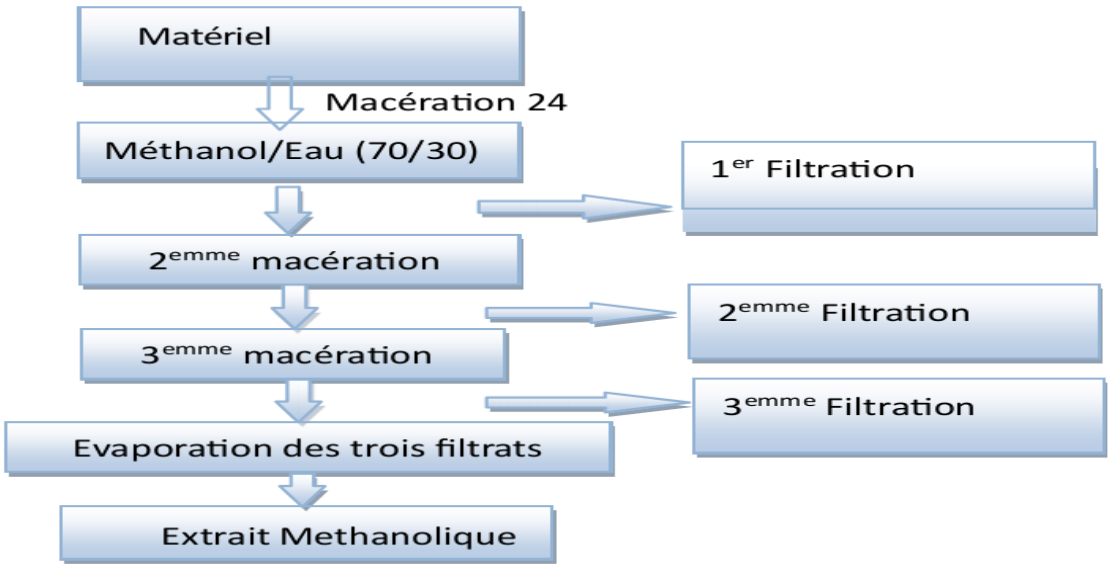


Figure 28: protocole expérimentale d'extraction **(Harborne 1998)**

I.2.2. Rendement des extraits

Le calcul du rendement est définit comme étant le rapport entre la masse de l'extrait obtenu et la masse de matière végétale à traiter **(Belyagoubi, 2006)**:

$$R = (m/ m_0) \times 100$$

R : Rendement en extrait fixe en g/100g.

m : Quantité d'extrait récupéré en g.

m_0 : Quantité de la matière végétale utilisée pour l'extraction exprimée en g

1.3. Dosage phytochimique

1.3.1. Dosage des polyphénols totaux

Le dosage des polyphénols totaux a été effectué avec le réactif colorimétrique de Folin-Ciocalteu selon la méthode décrite par **(Wong et *al*. 2006).**

Principe

La teneur totale en composés phénoliques est généralement déterminée par une méthode colorimétrique utilisant un spectrophotomètre UV-Visible, basée sur le réactif de Folin-Ciocalteu. Cette méthode repose sur la réduction du complexe phosphomolybdique-phosphotungstique du réactif de Folin en milieu alcalin, conduisant à la formation d'un complexe bleu dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en polyphénols présents dans l'échantillon **(Wong et *al*., 2006**).



Figure 29 : Folin-Ciocalteu

Mode opératoire :

Deux cents microlitres (200 µL) de chaque extrait dissous dans le méthanol ont été ajoutés à 1 ml de réactif de Folin-Ciocalteu dilué dix fois. Après homogénéisation, le mélange a été incubé pendant 5 minutes à 25 °C.

Après l'incubation, 800 µL d'une solution de carbonate de sodium (Na_2 CO_3) à 7,5 % (p/v) ont été ajoutés dans les tubes. Le mélange final a ensuite été agité puis incubé pendant 2 heures à température ambiante, à l'obscurité. L'absorbance des différents extraits a été mesurée à 760 nm à l'aide d'un spectrophotomètre.

Expression des résultats

La concentration des polyphénols totaux a été déterminée à partir de l'équation de régression de la courbe d'étalonnage réalisée avec l'acide gallique comme standard de

référence (5–200 µg/mL). Les résultats ont été exprimés en microgrammes d'équivalents d'acide gallique par milligramme d'extrait (µg EAG/mg).



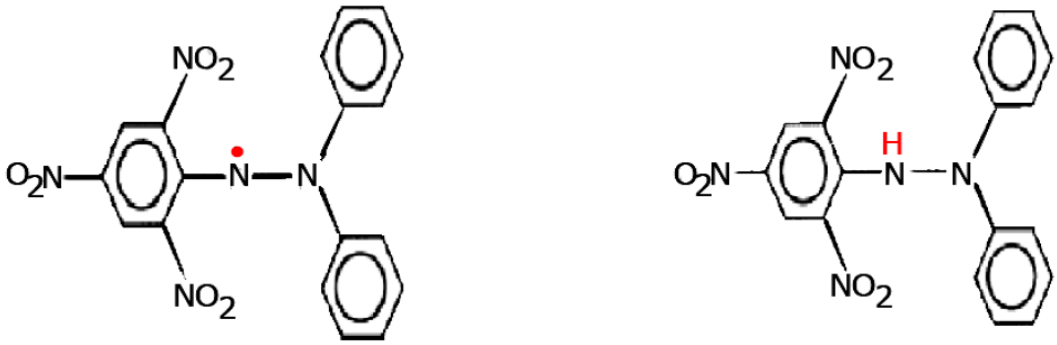
Figure 30 : acide-gallique

1.4. Évaluation de l'activité antioxydante :

1.4.1. Test de piégeage du radical libre DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl)

Principe :

Le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl (DPPH) est un radical libre stable de couleur violette, présentant un maximum d'absorbance à 517–518 nm. En présence de composés possédant une activité anti radicalaire, le radical DPPH est réduit et sa couleur vire progressivement du violet au jaune, ce qui permet d'évaluer le pouvoir antioxydant des extraits étudiés. (Figure 31)



Diphényle 1Picrylhydrazyle (Radical libre) **Diphenyle1Picrylhdrazyle (Radical réduit)**

Figure 31 : forme libre et réduit du 2,2-diphényle-1-picrylhydrazyl (DPPH) (**Molyneux, 2004)**

Les absorbances mesurées servent à calculer le pourcentage d'inhibition du radical DPPH, qui est proportionnelle au pouvoir anti radicalaire de l'échantillon.

Cette méthode est basée sur la mesure de la capacité des antioxydants à piéger le radical DPPH.

- **Méthode :**
- ✓ **Préparation des dilutions des extraits végétaux :**

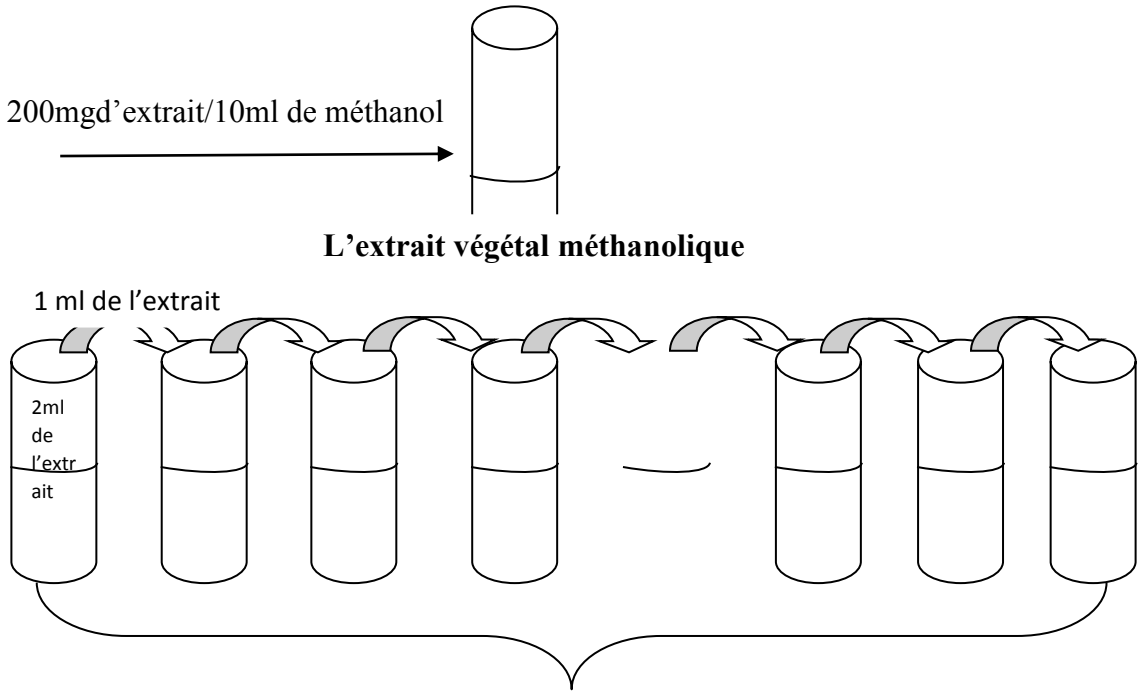


Figure 32: la préparation des dilutions successives de l'extrait méthanoïque pour le test DPPH (**Molyneux, 2004)**

Remarque : en fait les mêmes étapes pour la préparation des dilutions des témoins.

- ✓ **Préparation des essais** :

Un volume de 750 µl de différentes concentrations de chaque extrait est ajoute à 1.5ml de la solution méthanolique du DPPH (0.024g/l) fraichement préparée. Le contrôle négatif

est préparé en parallèle en mélangeant 750µl de méthanol avec 1.5 ml d'une solution méthanolique de DPPH.

Après incubation à l'obscurité pendant 30 min et à température ambiante, la lecture des absorbances est effectuée à 515 nm à l'aide d'un spectrophotomètre, contre un blanc pour chaque concentration qui contient 750µl de l'extrait et 1.5 ml de méthanol.

Le pourcentage de piégeage du radical est calculé selon l'équation suivante :

$$[(A1 - A2) / A1] \times 100$$

A1 : représente l'absorbance du contrôle sans extrait

A2 : représente l'absorbance après l'addition de l'extrait

- ✓ **Calcule de concentration inhibitrice à 50% « IC_{50} »**

La concentration inhibitrice à 50% **(IC_{50}**) permet de calculer la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50% des radicaux DPPH. Elle est calculée graphiquement par la régression linéaire des graphes tracée des pourcentages d'inhibition en fonction de différentes concentration des fractions en utilisant le logiciel sigma-plot **[(Bertoncej et coll., 2007) ; (Marxen et coll., 2007) ; (Fabri et coll., 2009) ; (Scherer et Godoy, 2009).**

1.5 Dosage des flavonoïdes :

La quantification des flavonoïdes a été effectuée par une méthode colorimétrique adaptée par Dewantoet al (2002). Une quantité de500µldesolutionméthanoliquedecatéchine à différentes concentrations ou de l'extrait méthanolique dilués est ajoutée à 1500 µl de l'eau distillée. Au temps zéro, 150 µl de nitrite de sodium (NaNO2) à 5 % est ajouté au mélange. Après5 min, 150 µl de trichlorure d'aluminium (AlCl3) à 10%(m/v) est rajouté. Après l'incubation de 6 min à la température ambiante, 500 µl d'hydroxyde de sodium (NaOH) (1 M) est additionné.

Immédiatement, le mélange est complètement agité .L'absorbance de la solutionne couleur rosâtre est mesurée à 510 nm contre le blanc. La teneur en flavonoïdes totaux des extraits des plantes médicinales est exprimée en milligramme(mg) équivalents de catéchine par gramme (g) du poids de la matière sèche (EC)/g) . Chaque échantillon est répété trois fois.

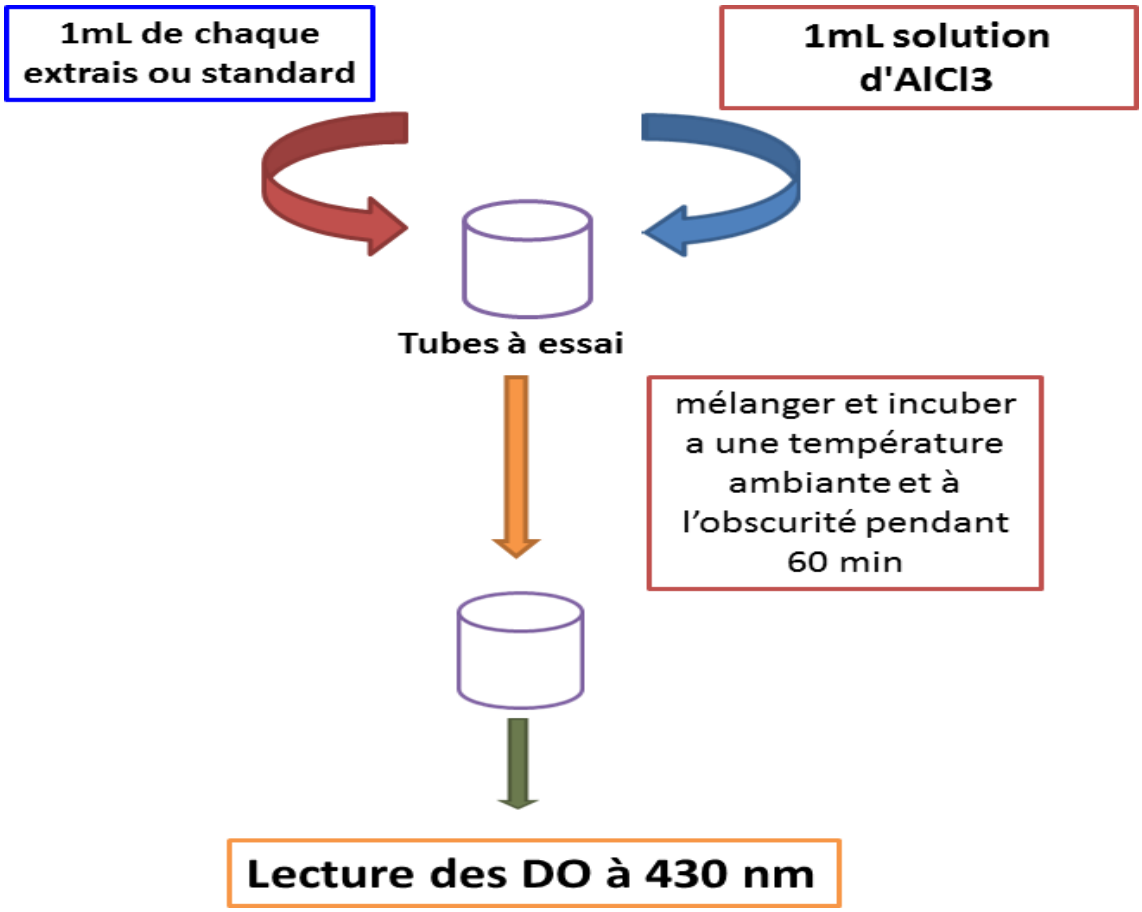


Figure 33: Schéma récapitulatif du protocole de dosage des flavonoïdes**. (Chang et *al.* 2002)**

1.6..Evaluation de l'activité anti-inflammatoire in-vitro :

-Test de la dénaturation thermique des protéines :

-Préparations des solutions

Préparation duTris-HCl0.05MpH: 6,6

1g est dissous dans 200 ml de l'eau distillée. Le pH est par la suite ajusté à 6,6 avec l'HCL.

Préparation des blancs :

Pour chaque concentration d'extrait de plante un blanc extrait est préparé dans le quel 1ml d'extrait est ajouté à 1 ml de Tris-HCL (Ce blanc a pour but de soustraire l'absorbance de l'extrait des résultats obtenus).

un blanc BSA contenant 1 ml de la solution de BSA ajouté à 1 ml du solvant utilisé pour les extraits (le résultat obtenu correspond à la dénaturation totale du BSA en absence de substance inhibitrice)

Préparation de la solution BSA0,2%

0,2gde BSA estdissoutedans100 ml de tampon Tris-HCL

Préparation des extraits

Prépareru nesolutionmèrede10mg/ml de chaque extrait

Préparation du standard

Prépareru nesolutionmèrede4 mg/ml de Diclofénacsodique

-Mode opératoire

1mldechaque concentration d'extrait ou dustandardaétéajoutéà1 ml de solution de BSA 0.2% préparé dans le Tris HCL pH : 6,6 Lemélangeestensuiteincubéà37C°pendant15min.Puis dans un bain marie à 72 °C pendant 5 min. À la fin de l'incubation, le mélange est refroidi rapidement, puis son absorbance est mesurée à 660 nm dans un spectrophotomètre à cuve. Dans ce test, Diclofénac sodique a été utilisée comme anti-inflammatoire de référence. Chaque expérience a été réalisée en triple et le pourcentage d'inhibition de la dénaturation a été déterminé selon la formule suivante :

Inhibition de la dénaturation (%) = [A contrôle - A échantillon / A contrôle] × 100

A contrôle : Absorbance du témoin

A échantillon : Absorbance en présence de l'extrait ou du standard

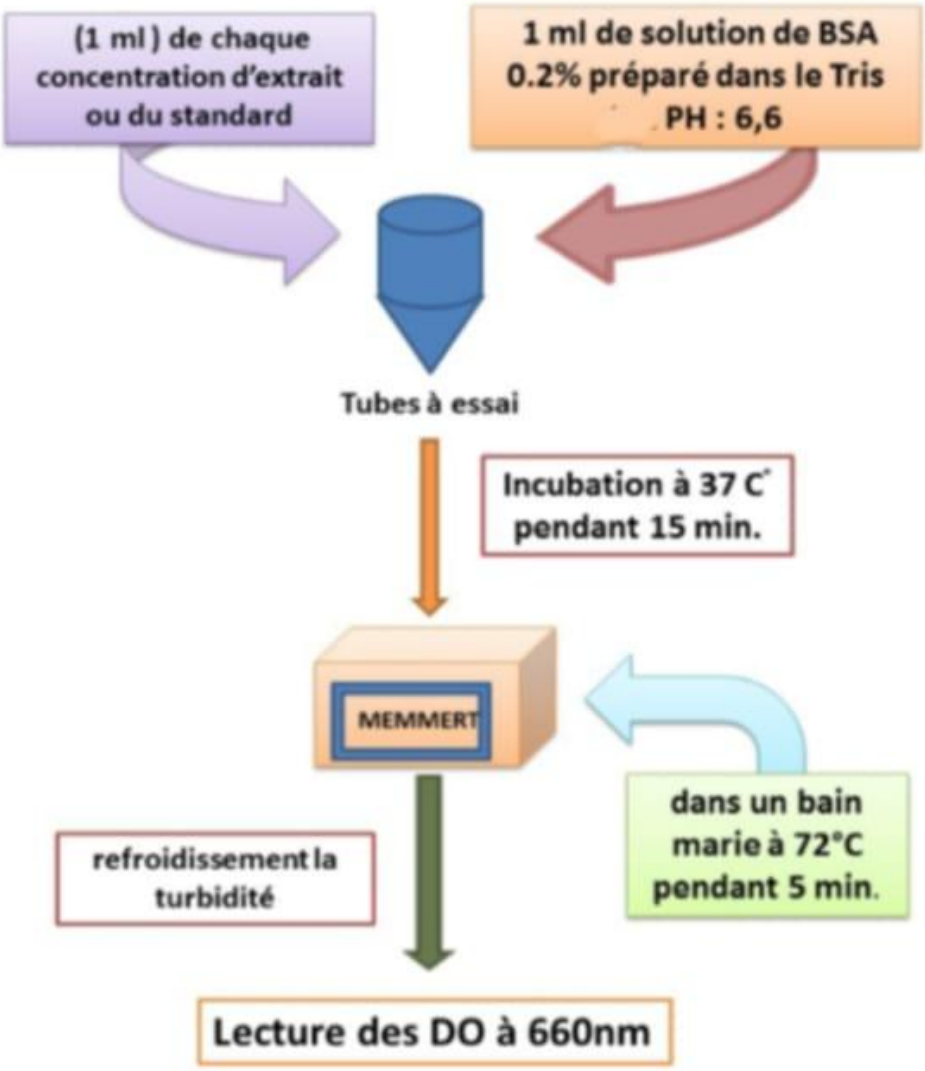


Figure34 : Protocole récapitulatif du test de la dénaturation thermique des protéines .**(karthik et *al.*, 2013)**

Partie expérimentale

2. Résultat et discussion

2.1. Rendement d'extraction

La méthode d'extraction doit permettre l'extraction complète des composés d'intérêt et doit éviter leur modification chimique. L'eau, les mélanges aqueux d'éthanol sont généralement utilisés pour l'extraction **(Turkmen et *al*., 2007).**

La solubilité des composés phénoliques est en fonction de leur degré de polymérisation, l'interaction avec les autres constituants et le type de solvant utilisé. Le méthanol a été recommandé et fréquemment employé pour l'extraction des composés phénoliques **(Falleh et *al*., 2008).** Le méthanol aqueux 70% est deux fois plus efficace que le méthanol pur, pour l'extraction des composés phénoliques**. (Vuorela, 2005).** La lecture de rendement d'extraction montre que le rendement obtenu par l'extrait méthanolique est important avec une valeur de 20.16% **(Figure 35).**

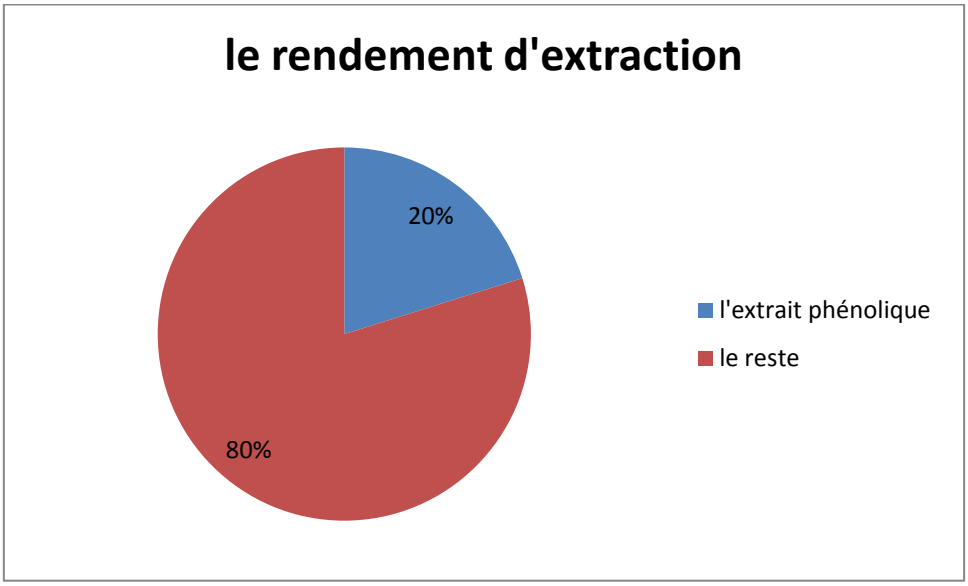


Figure35 : Rendement d'extraction de l'extrait méthanolique d'*Artemisia herba alba*

2.2. Dosage des polyphénols totaux et les flavonoides

Les composés phénoliques comme les acides phénoliques et les flavonoïdes sont considérés comme les contributeurs majeurs à la capacité antioxydante des plantes **(Li et *al*., 2007).** Ces composés possèdent aussi diverses activités biologiques telles que les activités anti-inflammatoire, antibactérienne, antivirale, antiallergique, anti thrombotique et vasodilatatrice qui peuvent être reliées à leur activité anti-oxydante **(Gulcin et *al*.,**

2010). C'est la raison pour laquelle, les dosages des polyphénols totaux les flavonoïdes d'Artemisia *herba-alba* ont été effectués dans cette étude.

La teneur en polyphénols a été estimée par la méthode colorimétrique de Folin- Ciocalteu.

C'est l'une des méthodes les plus anciennes conçue pour déterminer la teneur en polyphénols, des plantes médicinales et les nourritures. L'acide gallique est le standard le plus souvent employé dans la méthode de Folin-Ciocalteu . **(Maisuthisakul et *al.*, 2008).**

La teneur des poly phénols totaux de différents extraits est déterminée en se référant à la courbe d'étalonnage, établie avec le standard étalon l'acide gallique (5-200µg/ml) et exprimée en microgrammes d'équivalents d'acide gallique par milligramme d'extrait (µg EAG/mg) par l'équation type : y = 0.006 x -0.07 (figure36).

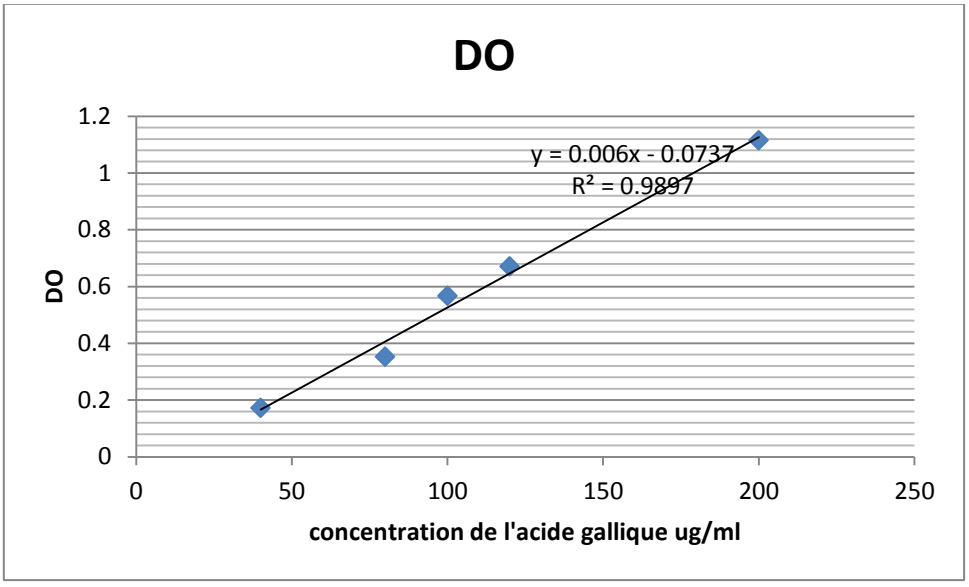


Figure 36 : Droite d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux



Figure 37 : Résultat de l'acide Gallique

La concentration des flavonoïdes dans les extraits est calculée à partir de la gamme d'étalonnage établie avec la quércétine (2-14 µg/ml) et exprimée en microgramme d'équivalents de quércétine par milligramme d'extrait (µg EQ/mg d'extrait) par l'équation : y = 0.012 x - 0.31 (figure 38).

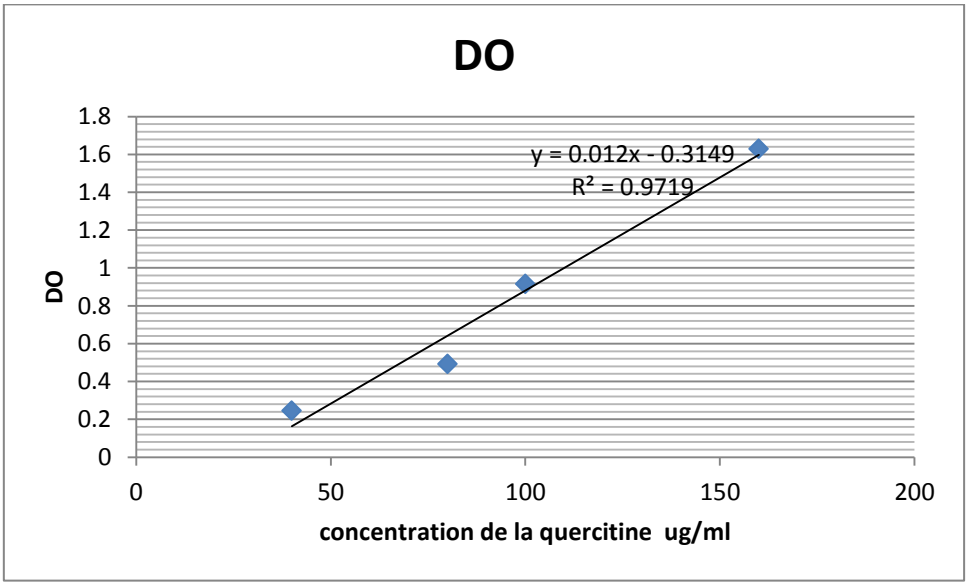


Figure 38 : Droite d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes



Figure 39 : Résultat de la quercétine dosage des flavonoides

A la lumière de ces courbes d'étalonnage, le contenu phénolique total les flavonoïdes de l'extrait méthanolique d' *Artemisia herba alba* , est représenté dans la figure suivante :

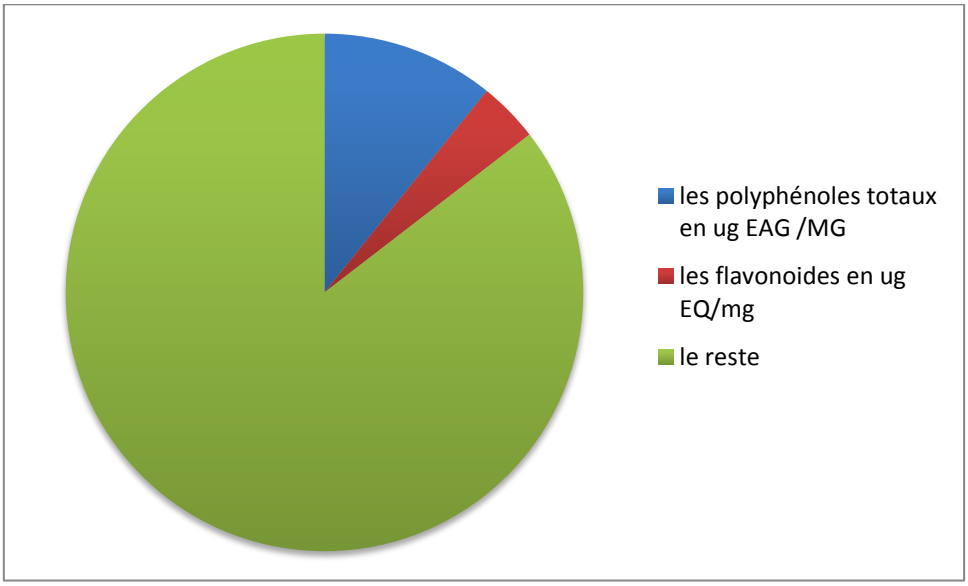


Figure 40 : la teneur en polyphénols totaux et flavonoides dans l'extrait méthanolique de *(Artemisia herba-alba)* ug/mg d'extrait)

Selon les résultats illustrés ci-dessus , on remarque que la teneur en polyphénols dépend de la polarité de solvant . Nos résultats que l'extrait est riche en polyphénols dont les valeurs de polyphénols totaux est de 102.5 ug EAG/mg , alors que la teneur en flavonoïdes est de 35.6 ug EC/mg .

Généralement, toutes les plantes de cette la famille sont connues pour leurs composés phénoliques **(Walde , 2009).** Ceci est en accordance avec nos résultats.

Les extraits sont des mélanges de plusieurs composés, avec différents groupements fonctionnels, polarités et comportements chimiques. Cette complexité chimique des extraits pourrait mener à des résultats dispersés selon l'essai utilisé. **(Ozturk et *al*., 2007).**

D'après les résultats Zitouni et *al*., (2016), la teneur en polyphénols totaux des extraits méthanoliques des feuilles de *Artemisia herba alba* était 216 ± 20,6\ GAE/g MS Alors que les flavonoïdes totaux étaient de 19 ± 0,4\ \ CE/g . Par contre Azib et *al.,* (2019) a trouvé que l'extrait éthanolique des feuilles contient 95,89 ±1,88\ GAE / kg de poids sec de polyphénols totaux, et 5 \ ± 0,05 g QE / kg de poids sec, des flavonoïdes totales. Ces résultats sont inférieur à ceux de Zitouni *et al.,* (2016) dans la même étude. Dans une autre étude dans Tunisie réalisée par Yemmen et *al.,* (2017) l'extraits hydrométhanolique (80 %) des feuilles de *Artemisia herba alba* a montré une teneur en polyphénols totaux similaire à celle rapporté par Zitouni et *al.,* (2016) pour l'extrait méthanolique avec une teneur en flavonoïdes inferieur à celle de Zitouni et *al*., (2016). En plus d'être affecter par l'origine géographique de la plante Algérie (Azib *et al.,* 2019), Maroc (Zitouni et *al*., 2016)et Tunisie (Yemmen et *al*., 2017), la teneur en polyphénols et flavonoïdes est fortement affecter par le solvant utilisé pour l'extraction et la méthode d'extraction..

Généralement et selon la littérature scientifique, le contenu polyphénolique varie qualitativement et quantitativement selon plusieurs facteurs :

- Facteurs climatiques et environnementaux : la zone géographique, sécheresse, sol, agression et maladie …etc**. (Ebrahimi et *al.*, 2008).**
- Le patrimoine génétique, la période de la récolte et le stade de développement de la plante **(Miliauskas et *al* .,2004),** le type de polyphénol, l'état de santé de fruit, la méthode de récolte et de stockage **(Stratil et *al*.,2007).**
- La méthode d'extraction et la méthode de peuvent également influencer l'estimation de la teneur des polyphénols totaux **(Lee et *al*.,2003).**

Il a été prouvé que les teneurs de polyphénols totaux sont élevées lorsque le milieux de vie de la plante n'est pas adéquat, dans ce cas la plante favorise la synthèse des métabolites secondaires afin de s'adapter et survivre **(Piquemal, 2008).**

2.3 L'activité antioxydante :

Évaluation de l'activité antioxydant de l'extrait obtenu par la méthode de piégeage du radical 2,2-diphenyl-1-picrylhydrozyl (DPPH)

L'activité anti radicalaire est réalisée par la méthode du radical 2,2-diphényl-1 picrylhydrazyle (DPPH) qui est une méthode fréquemment utilisée pour sa simplicité. Cette méthode est basée sur la réduction d'une solution alcoolique de DPPH en présence d'un antioxydant qui donne un hydrogène ou un électron, la forme non radicalaire DPPH-H est formée **(Bortolomeazzi et *al.*, 2007).** L'inhibition de la décoloration du radical DPPH est en fonction de la concentration des différents extraits utilisés et du témoin (antioxydant de référence) (µg/ml).

Dans cet essai les antioxydants réduit et décolore le radical DPPH, à un composé jaune le diphenyl picryl hydrazine (figure41.), l'ampleur de la réaction dépendra de la capacité des antioxydants de donner l'hydrogènes

Le radical DPPH est un radical libre organique stable, avec une bande maximum d'absorption entre 515-528 nm.

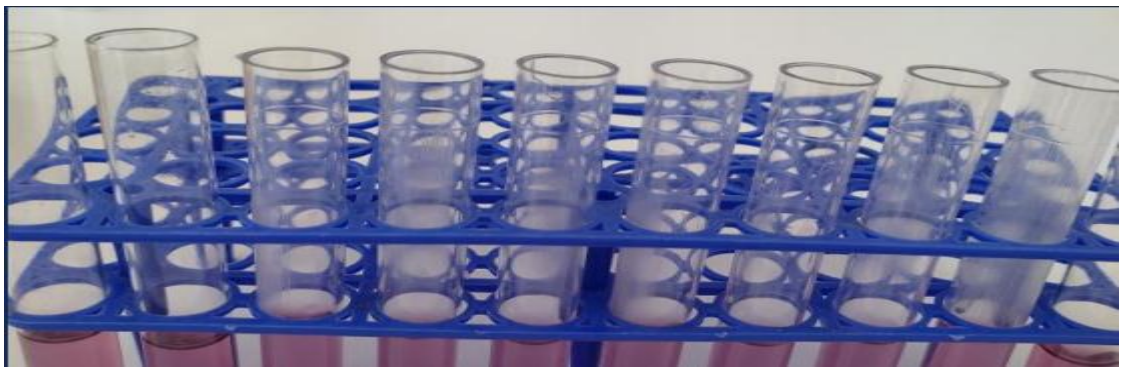


Figure41 : Décoloration de DPPH dans les différents concentrations (a-contrôle negatif)

Les résultats peuvent être exprimés en tant que : pourcentage de l'activité anti-radicalaire ou en pourcentage de DPPH restant ou peuvent également être exprimés en utilisant le paramètre IC50, qui est défini comme la concentration du substrat qui cause une perte de 50% de l'activité de DPPH .

Nos résultats exprimés en tant que pourcentage de l'activité anti-radicalaire, révèlent que tous les extraits testés ainsi que l'acide ascorbique pris comme référence sont des anti-radicalaires.

Les résultats de l'activité anti radicalaire par le test DPPH sont présentés dans les figures suivantes :

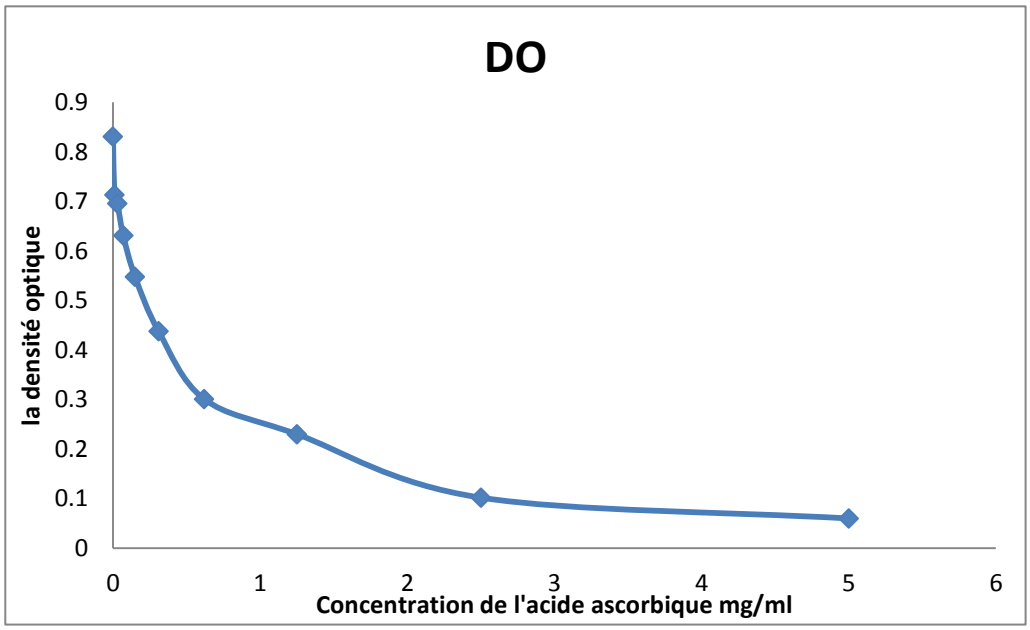


Figure42 : variation de la densité optique en fonction de la concentration de l'acide ascorbique

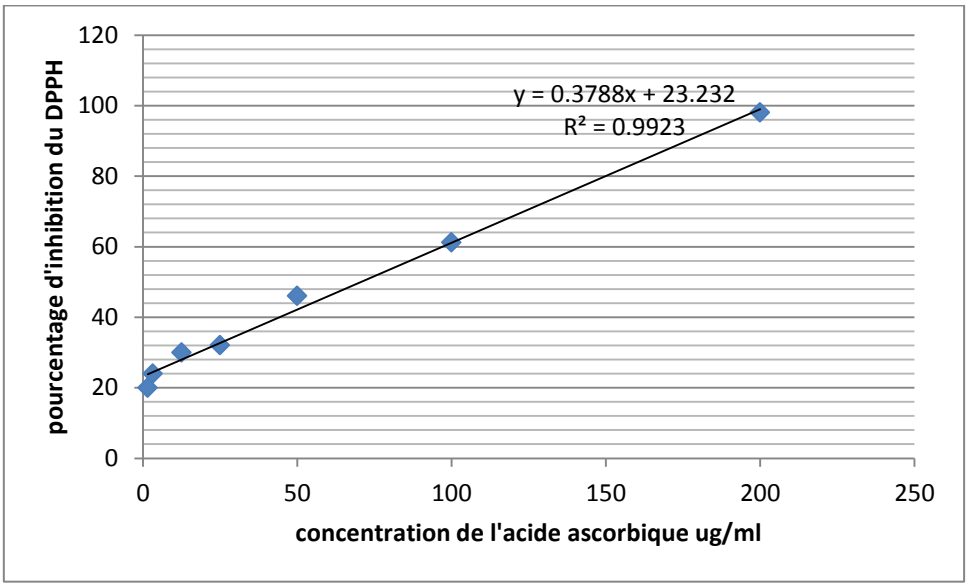


Figure43 : variation de la densité optique en fonction de la concentration de l'acide

ascorbique

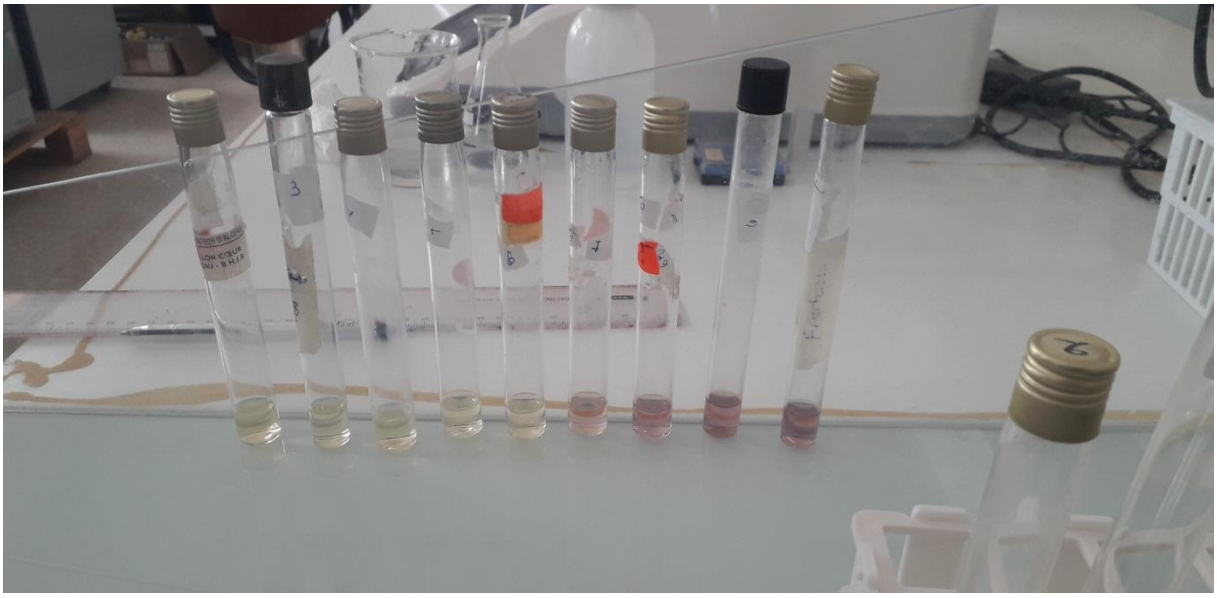


figure 44 : Coloration de DPPH dans les différents concentration (a-contrôle positif)

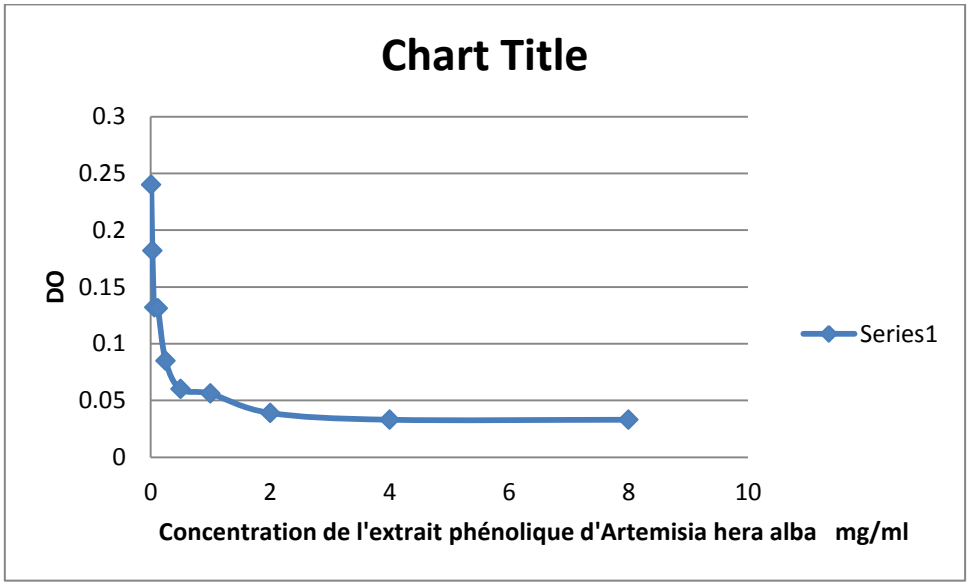


Figure 45 : Variation de la densité optique en fonction de la concentration de l'extrait phénolique d'*Artemisia herba alba L* en mg/ml

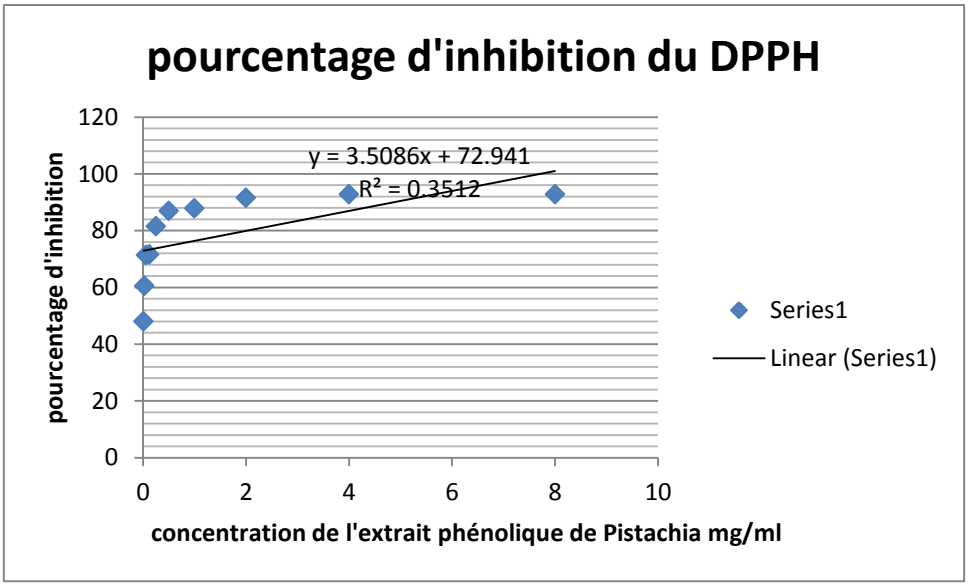


Figure 46 : activité antioxydante de l'extrait phénolique de *Artemisia herba-alba* par le test DPPH (IC50= 0.03 mg/ml)

L'activité antioxydante des extraits est exprimée en CI50, ce paramètre a été employé par plusieurs groupes de chercheurs pour présenter leurs résultats **(Abdulmajed et *al.*, 2005; Ahmad et *al.*, 2012; Ranga et *al.*, 2009),** il définit la concentration efficace du substrat qui cause la perte de 50% de l'activité du radical DPPH (Couleur).

Ces dernières années, l'intérêt porté aux antioxydants naturels, en relation avec leurs propriétés thérapeutiques, a augmenté considérablement **(Huang et Prior, 2005).**

- Le radicale DPPH est l'un des substrats les plus utilisés pour l'évaluation rapide et directe de l'activité antioxydant, en raison de sa stabilité en forme radicale et la simplicité de l'analyse **(Bozin et *al.*, 2008)**, grâce à cette méthode nous avons étudiées l'activité antioxydant de l'extraits de notre plante, IC50 a été déterminée afin de pouvoir comparé cette capacité .
- L'IC50 est définie comme n'étant la concentration en produit nécessaire pour réduire 50% du radicale DPPH plus la valeur de l'IC50 est petite, plus l'activité antioxydant de l'extrait testé est grande **(Hosseini et *al.*, 2018).**

D'après les résultats de technique du piégeage du radicale libre DPPH notre teste a montré que il y a une forte activité antioxydante IC50= 0.03 mg/ml

A la lumière de ces résultats, on note que notre extrait possède une grande efficacité antioxydante comparable avec celle de l'activité antioxydante de l'acide ascorbique .

Selon Ghenima et *al*., (2015) l'extrait aqueux des feuilles a donné une IC50 de 9 ± 0,37 µg / mL Par contre Bakli etal., (2020) a rapporté une IC50 455 ± 0,048 µg / mL, pour l'extrait méthanolique des feuilles, reflétant une activité très faible par rapport aux autres extraits méthanolique Hemma et *al*., (2018) et éthanolique Belhachat et *al*., (2017)des feuilles qui avaient des IC50entre 8et 121 µg / mL . Ont remarqué que l'activité antioxydants la plus élève et présenté par l'extraits méthanolique des feuilles par rapport les autres extraits.

Le rôle protecteur des plantes est attribué généralement aux caroténoïdes et aux vitamine antioxydants ; cependant, une évidence croissante indique qu'il y a d'autre composés qui contribuent et à différents degrés à l'activité antioxydante de plantes ; à ce propos l'attention ce focalise sur les acides phénoliques, les flavonoïdes et en particulier les anthocyanes .

Selon Namiki (1999) les antioxydants peuvent être classés en deux groupes suivants leurs solubilités : les antioxydants hydrosolubles tels que la majorité des composes phénoliques et les antioxydants liposolubles tels que la vitamine E et les caroténoïdes et selon (**Turkmen et *al* .2007)** les polyphénols semble être des donateurs efficaces d'hydrogène au radical DPPH, en raison de leur chimie structurale idéal.

On pourra en déduire alors que le pouvoir antioxydant que nous avons évalué est dû en partie aux composés phénoliques ; puisque, nous avons évalué et obtenu préalablement une teneur riche de ces extrait de grenade en composé phénolique totaux.

Généralement, les polyphénols avec un nombre élevé du groupements hydroxyles présentent l'activité antioxydante la plus élevée **(Heimet *al*.,2002)** due à leur pouvoir de donner plus d'atomes pour stabiliser les radicaux libres **(Torres de pinedo et *al*.,2007),** ce qui peut expliquer en partie que l'activité anti-radicalaire est dépendante du nombre, de la position et de la nature des substituant sur les cycles B et C (groupements hydroxyles, metaxylés, glycosylés) et le degré de polymérisation **(Popovici et *al*., 2010).** Ainsi, l'effet antioxydant n'est pas seulement dose dépendant mais également structure-dépendant **(Rodriguez-Bernaldo et *al*., 2010).**

2.4 Pouvoir anti-inflammatoire de l'extrait phénolique *d'Artémisia herba alba L* :

Il est très important de souligner qu'il existe de nombreux rapports qui indiquent l'importance de la dénaturation des protéines en tant que cause d'inflammation **(Sharma et**

***al*., 2021)**. La production d'auto-antigènes dans les maladies inflammatoires peut être due à la dénaturation in vivo des protéines **(De et *al*., 2016).**

Pour l'étude du pouvoir anti-inflammatoire des polyphénols de la partie aérienne d'*Artemisia herba alba L*, notre choix s'est porté sur la méthode de dénaturation de l'albumine sérique bovine (BSA).

L'activité anti-inflammatoire des extraits est exprimée en CI50. Nous avons étudiées l'activité anti-inflammatoire de l'extrait de notre plante d'*Artemisia herba alba* L , IC50 a été déterminée afin de pouvoir comparé cette capacité.

Les résultats de l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait phénolique d'*Artemisia herba alba Le* montrent une efficacité modérée à puissante dans la prévention de la dénaturation des protéines **(Rios, J. L et *al*., 2005).**

L'inhibition de la dénaturation des protéine est en fonction de la concentration des différents extraits utilisés et du témoin (anti-inflammatoire de référence) (µg/ml). Les résultats

Obtenus sont rapportés dans la figure ci-dessous :

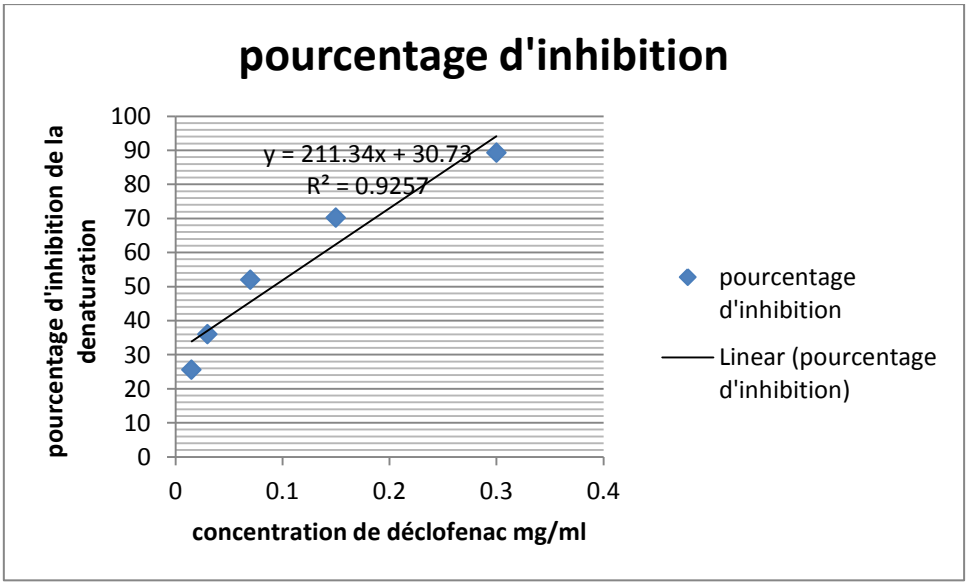


Figure 47: activité anti-inflammatoire du standard décloféna**c**) par la méthode de l'inhibition de la dénaturation (IC50= 0.091mg/ml)

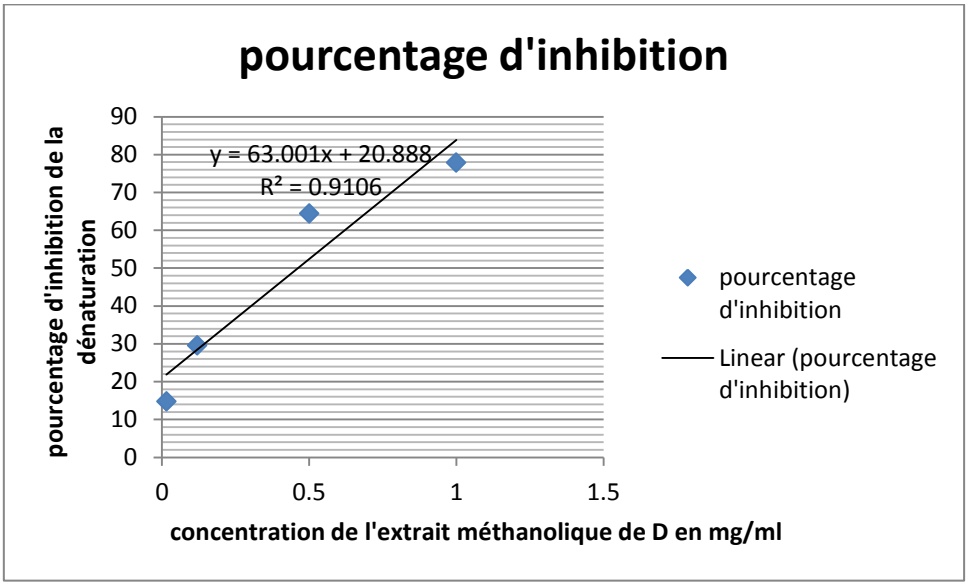


Figure 48 : activité anti-inflammatoire de l'extrait méthanolique d'*Artemisia herba alba L* par la méthode de l'inhibition de la dénaturation (IC50= 0.41.12 mg/ml)

D'après les résultats de la technique de dénaturation de l'albumine sérique bovine (BSA). Les résultats obtenus montrent que l'extrait d'*Artemisia herba alba L* inhibe la dénaturation de l'albumine bovine induite par la chaleur. Cette inhibition est statistiquement supérieure à celle de l'anti-inflammatoire de référence (Diclofénac). Notre test a montré qu'il y a une forte activité anti-inflammatoire (IC50= 0.41.12 mg/ml), à la lumière de ces résultats, on note que notre extrait possède une grande efficacité anti-inflammatoire comparable avec celle de l'activité anti- inflammatoire de médicament "diclofénac"(IC50= 0.091mg/ml).

Nos résultats exprimés en tant que pourcentage de l'activité anti-inflammatoire , révèlent que tous les extraits testés ainsi que le médicament "diclofénac" pris comme référence sont des anti-inflammatoires.

Les résultats ont montré que les polyphénols ont pu réduire de manière significative la production de médiateurs inflammatoires, suggérant son potentiel thérapeutique dans le traitement des maladies inflammatoires.

Selon Milia et *al,* (2020) a examiné l'activité inhibitrice de l'huile essentielle des feuilles de *Artemisia herba alba* contre les COXs et LOXs, les valeurs IC50 de l'inhibition COX1/2 sont 10± 4.4 µg \ Ml et 6 ± 2.5µg/ mL respectivement, et l'IC50 de contrôle positive (1.3±0.5µg /

envers COX-2 par rapport à celle produite à l'égard de la COX-1. De plus, l'inhibition de la COX-2 par l'huile essentielle était similaire à celle enregistrée en utilisant l'Ibuprofène comme contrôle positif .Pour l'activité de l'huile essentielle des feuilles de *Artemisia herba alba* contre l'inhibition de LOX n'est pas atteinte la valeur IC50.

Conclusion générale

Conclusion générale :

"Depuis l'antiquité, les plantes médicales jouent un rôle vital dans la santé humaine, car elles constituent une source naturelle de nombreux composés bioactifs utilisés dans la prévention et le traitement de diverses maladies. Leur popularité ne cesse de croître en raison de leur richesse en substances naturelles et de la diversité de leurs activités biologiques. Parmi ces plantes, l'armoise blanche (Artemisia herba-alba) se distingue par sa richesse en métabolites secondaires et ses propriétés biologiques importantes, notamment ses activités antioxydante et anti-inflammatoire. Dans notre étude, l'analyse a révélé la richesse de l'armoise blanche en polyphénols, avec une teneur de 102.5 µg d'équivalent acide gallique / mg d'extrait, et en flavonoïdes, avec 35,6 µg d'équivalent acide citrique (ou quercétine) / mg d'extrait. Les résultats des différentes études consultées confirment que l'armoise blanche possède une puissante activité antioxydante, capable de neutraliser les radicaux libres via le test DPPH avec une valeur de (Ic_{50}= 0,03 mg/mL}), ainsi qu'un fort potentiel anti-inflamatoire évalué par le test de dénaturation de l'albumine bovine (BSA) avec une valeur de (Ic_{50}= 0, 41mg/mL}). Ces données expérimentales ouvrent de nouvelles perspectives pour l'exploitation de cette plante comme alternative naturelle et sûre dans les industries pharmaceutiques et préventives. Elles incitent également à approfondir les recherches futures afin d'isoler ses composés actifs et de déterminer avec précision leurs mécanismes d'action moléculaires

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

• Ababsa Nahla et Boukaous Hamamet Ellah khadidja, Etude phytochimique et activités Biologiques de l'extrait méthanolique d'Artemisia herba alba, diplôme de master en Biochimie de la nutrition, 2018.

• Abu-Darwish MS., Cabral C., Gonçalves MJ., Cavaleiro C., Cruz MT., Effert T., Salgueiro L., (2015). Huile essentielle d'Artemisia herba-alba de Buseirah (South Jordan) : Caractérisation chimique et évaluation des doses antifongiques et anti inflammatoires. Ethnopharmacol ; 174: 153-60.

• Abdulmajed K., McGuigan C. and Heard C. M. (2005) : Topical delivery of retinyl Ascorbate : 4. Comparative anti-oxidant activity towards DPPH. Free Radic. Res ; 39 : 491-498.

• Ahmad N., Fazal H., Abbasi B. H., Anwar S. and Basir A. (2012) : DPPH free radical Scavenging activity and phenotypic difference in hepatoprotective plant (Silybum Marianum L.). Toxicol. Ind. Health

•Annick, A.A(2018). Evaluation des activés anti-inflammatoire et antioxidante de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de Dichrostachys cinerea L.Winght et Arn (Fabaceae). Thése de Doctorat. UFR sience pharmaceutiques et biologiques. Cote d'ivoire.

•Aouadhi S. (2010). Atlas des risques de la phytothérapie traditionnelle : étude de 57 plantes recommandées par les herboristes. Thèse de magistère en toxicologie, Faculté de Médecine de Tunis, Tunisie, 196 p.

• Atti Ikram, (2014). Évaluation des activités antioxydante et anti radicalaire d'un mélange d'épices « Ras el hanout ». Mémoire de Master. Université de KASDI MERBAH Ouargla.

• Averbeck D., (2006). Lésions radio-induites de l'ADN : Mécanisme de réparation, Inhibiteurs de la réparation. Centre universitaire d'Orsay.

• Baba Aissa F., (2000). Encyclopédie des plantes utiles. Flore d'Algérie et du Maghreb. Substances végétales d'Afrique, d'Orient et d'Occident. Edition librairie moderne. Rouiba.

• Barboni T. (2006). Contribution de méthodes de la chimie analytique à l'amélioration de la qualité de fruits et à la détermination de mécanismes (EGE) et de risques d'incendie. Thèse de doctorat. Université de Corse Pascal Paoli.

• Belhattab, R., L. Amor, J.G. Barroso, L.G. Pedro, and A. Cristina Figueiredo, (2014). Essential oil from Artemisia herba-alba Asso grown wild in Algeria: Variability assessment and comparison with an updated literature survey. Arabian Journal of Chemistry, 2014. 7(2): p. 243-251.

• Bertoncej J, Dobersek U, Jamnik M and Golob T. (2007) Evaluation of the phenolic content, antioxidant Activity and colour of Slovenian honey. Food Chem. 105 : 822-828.

• Bortolomeazzi, R., Sebastianutto, N., Toniolo, R. and Pizzariello, A. (2007). A Comparative evaluation of the Antioxidant capacity of smoke flavouring phenols by Crocin bleaching inhibition, DPPH radical scavenging And oxidation potential. Food Chem., 100, 1481-1489

•Bourgaud, F., Hehn, A., Larbat, R., Doerper, S., Gontier, E., Kellner, S., & Matern, U. (2006). Biosynthesis of coumarins in plants: A major pathway still to be unravelled. Phytochemistry Reviews, 5(2–3), 293–308.

• Boros, B., Jakabova, S., Dornyei, A., Horvath, G., Pluhar, Z., Kilar, F., Felinger, A. (2010). Determination of polyphenolic compounds by liquid chromatography–mass spectrometry in Thymus species. Journal of Chromatography A.

Bozin, B., Mimica-Dukic, N., Samojlik, I., Goran, A., Igic, R. 2008. Phenolics as antioxidants in garlic (Allium sativum L. Alliaceae). Food Chemistry 111 : 925-929

•Bendahou M., 1991. Traité de la phytothérapie et d'aromathérapie .Tome I, l'aromatogramme. Malonie S.A. Editeur, Paris. 137-147 P..

• Boudjelal Amel, (2013). Extraction, identification et détermination des activités biologiques de quelques extraits actifs de plantes spontanées (Ajuga iva, Artemisia herba Alba et Marrubium vulgare) de la région de M'Sila, Algérie. Thèse de doctorat. Université Badji Mokhtar Annaba., 61p

• Bouakaz, I., (2006). Etude phytochimique de la plante Genista Microcephala. Mémoire de magister, Batna.

• Bouldjaj Redouane, (2009): étude de l'effet antidiabétiques et antioxydant de l'extrait aqueux lyophilise d'artemisia herba Alba Asso chez des rats sain et des rats rendus diabétiques par streptozotocine. Mémoire de magistère. Université Mentouri Constantine.

• Bravo, L. (1998). Polyphenols: Chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. Nutrition Reviews, 56(11), 317–333.

• Bruneton, J. (2009). Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales (4e éd.). Paris: Lavoisier Tec & Doc.

• Bruneton, J. (1993). Pharmacognosie et phytochimie des plantes médicinales, 2ème Ed. Lavoisier, Paris.

• Calsmiglia S., Busquet M., Cardozop W., Castillejos L., Ferret A. (2007). Invited review: essential oils as modifiers of rumen microbial fermentation. Journal of Dairy Science, Vol. 90: 2580–2595. Care, 12(8): 553–564.

• Chelikani P., Fita I., Loewen P.C. (2004). Diversité des structures et des propriétés entre les catalases. Cell Mol Life Sci., 61: 192–208.

• Chanvallon C., Blanchemaison P., Cance-Sanchez B. (1994). Les flavonoïdes. Act Med Angiologie, 12: 3846–50. • Chelikani P., Fita I., Loewen P.C. (2004). Diversité des structures et des propriétés entre les catalases. Cell Mol Life Sci., 61: 192–208.

•Chun-Ching Chang, Ming-Hua Yang, Hwei-Mei Wen, & Jing-Cherng Chern. (2002). Estimation of total flavonoid content in propolis by two complementary colorimetric methods. Journal of Food and Drug Analysis, 10(3), 178–182

• Cowan N.M. (1999). Plant product as antimicrobial agent. Clinical Microbiology Reviews, 12(4): 564–582.

•Crozier, A., Jaganath, I. B., & Clifford, M. N. (2006). Phenols, Polyphenols and Tannins: An Overview. In: Plant Secondary Metabolites: Occurrence, Structure and Role in the Human Diet. Blackwell Publishing Ltd., Oxford, UK, pp. 1–24.

• David Vauzour, Ana Rodríguez-Mateos, Giulia Corona, Maria Jose Oruna-Concha et Jeremy P.E. Spencer (2010). Polyphénols et santé humaine : prévention des maladies et mécanismes d'action. Nutrients, 2(11): 1106–1131

• Delporte G., Mascolo N., Izzo A.A. (1999). Life Sciences, 65(4): 337–353

•Dupont F, Guignard J L, 2012, botanique les familles de plantes, 15 édition, elsevier masson SAS, Paris, France, 266p

• Djebaili S., Djellouli Y et Daget P, (1989). Les steppes pâturées des Hauts Plateaux algériens. Fourrages. 120 : 393-400.

• Dewanto VWX, Adom KK, Liu RH (2002) Thermal Processing enhances the nutritional value of tomatoes By increasing total antioxidant activity, Journal of Agriculture and Food Chemistry 50 : 310-30

• Enrique Murillo, Gabrielle B. Britton, et Armando A. Durant, (2012). Activité antioxydante et teneur en polyphénols des fruits cultivés et des fruits comestibles sauvages cultivés au Panama. 2012 Oct-Dec; 4(4): 313-317.

• Erlund, (2004). Nut. Res. p24, 851-74.

• Esra Birben., (2012). Stress oxydatif et défense antioxydante. World Allergy d'organes J. 2012 Jan; 5(1): 9-19.

• Erahimi N.S., Hadian J., Mirjalili M.H., Sonboli A., Youcefzadi M.,2008. Essentiel oil composition and antibacterial activity of thymus caramanicus et different Phonological stages.Food chemistry,, 110 :927-931.

• Étienne Gaston, (2016). Les polyphénols du vin rouge : des propriétés pour prévenir les cancers. Thèse Doctorat, université de Bordeaux.

• Evenari M., Schulze ED., Lange OL., Kappen L., Buschbom U., (1980). Long-term effects of drought on wild land cultivated plants in the Negev desert I Maximal rates of net photosynthesis. Oecologia (Berl.) (1980) 45(1): 11-18.

• F.Bennamara, (2017). Stress oxydant Et pathologies humaines. Thèse Doctorat, mohammed v-rabat faculté de médecine et de pharmacie-rabat.

• Favier A, (2003). Le stress oxydant. Interet conceptuel et experimental dans la comprehension des mecanismes des maladies et potentiel therapeutique. Actualite Chimique, 2003 ; 108-15.

• Florence Boyer, (2016). Stress oxydant et pathologie diabétique : impact de l'hyperglycémie et de l'albumine glyquée sur les cellules cardiaques et adipeuses. Médecine humaine et pathologie. Thèse Doctorat, Université de la Réunion.

• Floret CH., Pontannier R. R, (1982). L'aridité en Tunisie présaharienne, climat, sol, végétation et aménagement. Trav. Docum. ORSTOM (1982) 155: 544.

• Francisco J., Corpas Juan B., Barroso, (2014). Le peroxynitrite ($ONOO^-$) est produit de façon endogène dans les peroxysomes d'Arabidopsis et est surproduit sous contrainte de cadmium. Annals of Botany, Volume 113, Numéro 1, 1er janvier 2014, Pages 87-96.

Falleh, H., Ksouri, R., Chaieb, K., Karray-Bouraoui, N., Trabelsi, N., Boulaaba, M., Abdelly, C. 2008. Phenolic composition of Cynara cardunculus L. organs, and their biological activities . C. R. Biologies, 331 : 372-379

Fabri, R.L., Nogueira, M.S., Braga, F.G., Coimbra, E.S., Scio, E. (2009). Mitracarpus frigidusaerial parts exhibited potent antimicrobial, antileishmanial and antioxidant effects. Bioresource Technology, 100, 428-433.

•Francis J., 2001. Dictionnaire de la civilisation mésopotamienne. Ed Robert Laffont, ISBN

• Gaetani G., Ferraris A., M Rolfo., Mangerini R., Arena S., Kirkman H., (1996). Rôle prédominant de la catalase dans l'élimination du peroxyde d'hydrogène dans les érythrocytes humains. Du sang. 1996; 87 : 1595-9.

• Guignard, J.L. 2000. Biochimie végétal 2ème edition Dunod. 188 p.

• Guignard J.L.; Cosson L. et Henry H, (1995). Abrégé de phytochimie ; Hasson. 224p.

Harbone J.B., Phytochemical Methods: A guide to moderne techniques of plant analysis 3e ed. : Chapman and Hill. 1998. 303p.

•Gungormez, E (2015). Evaluation de la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé. Thèse de doctorat en médicine .Université paris Diderot 26.

• Halliwell B, (2009). Les errances d'un radical libre. Radic Biol Med gratuit 2009; 46: 531-542.

•Havsteen, B.H, (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. Pharmacol. Therapeut. p96, 67–202.

•Heymonet, C. (2013). Les plantes à vise anti-inflammatoire utilisées en phutotérapie.Thése de doctorat en pharmacie. Université de Lorraine. France. 36-37

•Heim, C., Newport, D.J., Wagner, D., Wilcox, M.M., Miller, A.H.,Nemeroff, C.B., 2002. The role of early adverse experience andAdulthood stress in the prediction of neuroendocrine stress Reactivity in women : a multiple regression analysis. Depress Anxiety 15, 117–125

•Harborne, J. B. (1998). Phytochemical Methods: A Guide to Modern Techniques of Plant Analysis. 3rd ed. Chapman & Hall, London.

•Hosseini, S.J.A.-D., Moradian, M., Shahinzadeh, H. and Ahmadi, S. (2018) Optimal Placement of Distributed Generators with Regard to Reliability Assessment Using Virus Colony Search Algorithm. International Journal of Renewable Energy Research (IJRER), 8, 714-723

• Huang, D.J., Ou, B.X., Prior, R.L. (2005) The Chemistry behind Antioxidant Capacity Assays, Journal Agric Food Chem, 2005, Vol 53 (6), pp 1841-1856

• Ibtissem Tolba, (2016). Détermination d'un méta-paramètre pour l'estimation de la capacité antioxydante globale des thés, tisanes et jus. Mémoire. Université du Québec à Trois-Rivières

•Jaye Wald. J Trauma Stress 2009 . Aug. Work limitations in employed persons seeking treatment for chronic posttraumatic stress disorder.

• J Liu X., Shen L., Zeng W., Qiu G., (2016). Polyphénols végétaux naturels pour soulager les dommages oxydatifs chez l'homme: état actuel et perspectives d'avenir. Trop J Pharm Res 2016; 15 (5): 1089-1098.

• Jacques B and André R, (2004). Biochimie métabolique. Ed ellipses. Paris. p: 217-219-220-223-225.

• Kebili.Z. Contribution à l'étude de quelques activités biologiques des extraits de Ephedra alata de la région d'Ouargla. Mémoire de magister : Biologie. Ouargla: Université Kasdi Merbah. Algérie.2016.page :21

• Kostova, I., Bhatia, S., Grigorov, P., Balkansky, S., Parmar, V. S., Prasad, A. K., & Sati, O. P. (2005). Coumarins as antioxidants. Current Medicinal Chemistry, 12(22), 2601-2621

•Li H.B., Cheng K.W., Wong C.C., Fan K.W., chen F., Tian Y. (2007) Evaluation of Antioxidant capacity and total phenolic content of different fraction of selected Microalgae. Food Chemistry, 102 : 771-776.

• Lefloc'he E. (1989) Biologie et écologie des principaux taxons dans "Essai de synthèse sur la végétation et la phyto-écologie tunisienne: I. Eléments de botanique et de phyto-écologie". p.193

•Lùllmann, H, Mohr, k(1996). Atlas de poche de pharmacologie.2éme «édition Lavoiser-Médecine science.70-77

•Lee K.W., Kim Y.J.,Lee H.J.,Lee C.Y.,(2003). Cacao has more phenolic Phytochemicals and a higher antioxidant capacity than teas and red wine.Food Chemistry., 51 : 7292-7295

•Makenza et Medjmedj, O. (2018).Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait brut de la graisse de Bosse de Camelusdromedarus sur un modèle murin d'inflammation aigue.

• Mansour Sadia, (2015). Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : Artemisia absinthium L., Artemisia herba Alba Asso et Hypericum scaboides - Etude in vivo. Thèse doctorat. Université des Sciences et de la Technologie d'Oran Mohamed Boudiaf.

• Macheix, J.J., Fleuriet, A et Christian, A, (2005). Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaire d'importance économique. PPTUR Lausanne

• Marfak A, (2003). Radiolyse gamma des flavonoïdes, étude de leur réactivité avec les radicaux libres issus des alcools : Formation de depsides. Thèse pour obtenir le grade de docteur de l'université de Limoges.

• Marnett LJ, (1999). Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. Mutat Res : 424:83-95.

• Makkar H. P. S., Siddhuraju P., Becker K. (2007). Methods in molecular biology. Methods Mol Biol. 393: 1–122

•Maghni B. Etude du polymorphisme, morphologique, structural et moléculaire chez trois populations d'Armoise blanche (Artemisia herba alba Asso) Dans la région de Tiaret. Mémoire de Magister, Univ.Ibn khldoun, Tiaret, 2013 : pp 72,88

•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, 87 p

•Marxen K., Vanselow K.H., Lippemeier S., Hintze R., Ruser A. and Hansen U.P. 2007. Determination of DPPH Radical Oxidation Caused by Methanolic Extracts of Some Microalgal Species by Linear Regression Analysis of Spectrophotometric Measurements. Sensors. 7: 2080-2095

• Maisuthisakul, P. ; Pasuk, S. & Ritthiruangdej, P. (2008). Relationship of antioxidant properties and chemical composition of some Thai plants. Journal of Food Composition and Analysis, Vol. 21, pp 229-240.

•M. Karthik, K. Sathiya Moorthi, K. R. Radhika, et al. (2013). Evaluation of in vitro anti-inflammatory activity by protein denaturation method of medicinal plant extracts. International Journal of Pharmaceutical and Biological Archives, 4(2), 405–409

•Maurice Nicole, (1997). De l'herboristerie d'antan à la phytothérapie moléculaire du XXIe siècle, Ed : Lavoisier, Paris, 12-14.

•Markham, K. R. (1982). Techniques of Flavonoid Identification. London: Academic Press.

•Metabolites. Merghem R. (2009). Eléments de biochimie végétale. Bahaeddine Editions: 95–121

•Miliauskas. G., Venskutonis P.R., et Van Beek T.A. (2004). Screening of radical Scavenging activity of some medicinal and aromatic plant extract. Food chemistry,.85 : 231-237.

•Milia,E., Usai .M., Szotáková.B., Elstnerová.M., Králová.V., D'hallewin.C., Spissu.Y.,Barberis.A., Marchetti.M., Bortone.A., Campanella.V., Mastandrea.G., Langhansová.L.,Eick.S .(2020). The Pharmaceutical Ability of Pistacia lentiscus L.Leaves

Essential Oil Against Periodontal Bacteria and Candida sp. And Its Anti- Inflammatory Potential. Antibiotics 9 : 281

• Mohamed Amine Bouzid, (2014). Exercice physique, marqueurs antioxydants et peroxydation lipidique: effets de l'âge et du niveau d'aptitude physique, Thèse Doctorat, université de Lille 2.

• Moncada S., Higgs A, (1993). N. Engl. J. Med., 1993, 329, 2002-2012.

•Muster, D. (2005). M2DICAMENTS DE L4INFLAMMATION. Edition ELSEVIER Paris.21-29

•Murry R. D. H., Mendez J., Brown S. A., (1982). The natural coumarins Occurrence Chemistry and Biochemistry. Ed. Chichester John Wiley and Sons, UK. New York. England. 702 p.

• Nabli M. A., (1989). Essai de synthèse sur la végétation et la phyto-écologie tunisiennes, tome I. Ed. MAB (Faculté des sciences de Tunis). 186-188 p.

•Nadji Belkheiri, (2010). Dérivés phénoliques à activités antiathérogènes, Thèse Doctorat, université de Toulouse III.

• Neant, R (2017). Effets indésirables des anti-inflammatoires non stéroidiens et automédication: quell est l'impact dans le temps d'un outil d'information écrite sur les connaissances des patients? Thése de doctorat en Médecine.Université de Bougogne

• Nikolova M., Gussev C.H. and Nguyen T. (2010). Evaluation of the Antioxidant action and flavonoid composition of Artemisia species extracts. Biotechnol, 21-23.

• Ourcival J. M. (1992). Réponse de deux chamaephytes de la Tunisie présaharienne à différentes contraintes et perturbations. Thèse Doc. USTL, Montpellier, (1992):167.

• Ozturk, Ilhan & Kalyoncu, Huseyin, 2007. « Foreign Direct Investment and Growth : An Empirical Investigation based on Cross-Country Comparison, » Economia Internazionale / International Economics, Camera di Commercio Industria Artigianato Agricoltura di Genova, vol. 60(1), pages 75-81.

• Padayatty S., Katz A., Wang Y., Eck P., Kwon O., Lee J., et al. (2003). La vitamine C comme antioxydant: évaluation de son rôle dans la prévention des maladies. J Am Coll. Nutr. 2003; 22: 18-35.

• Pincemail J. (2001). Espèces oxygénées en médecine humaine: une approche didactique. Vaisseaux, Cœur, Poumon. 3: 133-8.06). The oxidative modification hypothesis of atherosclerosis: the comparison of atherogenic effects on oxidized LDL and remnant lipoproteins in plasma. Clin Chim Acta, 367, 36-47.

• Piquemal G. (2008). Les flavonoïdes (en ligne) : http://www.detoursante.com/index.php ? Option=com_content&view=article&id=166&Itemi15'.

•Pourra T Y., 1974. Propriétés éco physiologiques associées à l'adaptation d'Artemisia herba-alba Asso. plante désertique d'intérêt pastoral au milieu désertique. Thèse 3eme cycle Univ. Paris VI, 135p.

• Popovici, J., L.A. Moreira, A. Poinsignon, I. Iturbe-Ormaetxe, D. McNaughton And S.L. O'Neill. 2010. Assessing key safety concerns of a Wolbachia-based Strategy to control

dengue transmission by Aedes mosquitoes. Memorias do Instituto Oswaldo Cruz 105 : 957-964

• Privas E, (2013). Matériaux ligno-cellulosiques « Élaboration et Caractérisation laboratoire ». Thèse de Doctorat en Science et génie des matériaux, L'École Nationale Supérieure des Mines, Paris, France. 166 p.

• Ranga R. R., Tiwari A. K., Prabhakar R. P., Suresh B. K., Ali A. Z., Madhusudana K. and Madhusudana R. J. 2009 : New furanoflavanoids, intestinal alpha-glucosidase Inhibitory and free-radical (DPPH) scavenging, activity from antihyperglycemic root Extract of Derris indica (Lam.). Bioorg. Med. Chem. 17 : 5170-5175.

• Rao AV., Rao LG., (2007). Caroténoïdes et santé humaine. Pharmacol Res. 2007 mars; 55(3): 207-16. Epub 2007 Jan 25.

•Ríos M.J, Recio M.K. 2005. Medicinal plants and antimicrobial activity. Journal of Ethnopharmacology, 100 : 80-84

• Rivera-N D. et Obōn de Castro C., (1991). La guia de incafo de las plantas utiles y venenosas de la peninsula Iberica y baleares (excluidas medicinales).Incafo éd. Madrid.p 1257.

• Rodríguez-Bernaldo de Quirós, A., Lage-Yusty, M. A., & López-Hernández, J. (2010). Determination of phenolic compounds in macroalgae for human consumption. Food Chemistry, 121(2), 634-638.

• Sahnoun Z., Jamoussi K., Zeghal KM. (1997). [Radicaux libres et antioxydants : physiologie humaine, pathologie et aspects thérapeutiques]. Thérapie. 1997 juil.-août; 52(4): 251-270.

•Salido, S(1990) .; Valenzuela, L.R.; Altarejos, J.; Nogueras, M.; Sanchez, A.; Cano, E. « Composition and infraspecific variability of Artemisia herba-alba from southern Spain Biochem. Syst. Ecol. 2004, 32, 265-277

•Scherer, R. and Godoy, H.T., 2009. Antioxidant activity index (AAI) by the 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method. Food Chemistry, vol. 112, no. 3, pp. 654-658. http://dx.doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.06.026

• Sharma, S. et al. (2021) Periodontal therapy and treatment of hypertension – Alternative to the pharmacological approach. A systematic review and metaanalysis. Pharmacological Research, 166, 105511. (doi : 10.1016/j.phrs.2021.105511

•Sivery,P (2014). Anti-Inflammatoire Non Stéroïdien consommés en automédication : évaluation du niveau de connaissance en médecine. Université de Nice-Sophia Antipolis France.16

• Škerget, M., Kotnik, P., Hadolin, M., Hraš, A. R., Simonič, M., & Knez, Ž. (2005). Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. Food chemistry, 89(2), 191-198

• Smirnoff N. (2011). L-biosynthèse de l'acide ascorbique. Vitamins and Hormones, 61: 241-266.

• Stratil . P.,Klejdus,B et Kouban ,V.,(2007).Détermination des composes phénoliques et leurs propriétés antioxydantes. Activité dans les fruits et les céréales.Talanta,71 :1741- 1751.

• Traber MG., Atkinson J. (2007). Vitamine E, antioxydant et rien de plus. Gratuit Radic Biol Med. 2007; 43 : 4-15.

• Torres de Pinedo A, Penalver P, Morales JC. Synthesis and evaluation of new phenolic-based antioxidants : structure-activity relationship. Food Chem. 2007 ;103 :55–61. Doi : 10.1016/j.foodchem.2006.07.026

•Turkmen, N., Sedat Velioglu, Y., Sari, F. and Yemiş, G.P. (2007) Effect of Extraction Conditions on Measured Total Polyphenol Contents and Antioxidant and Antibacterial Activities of Black Tea. Molecules, 12, 484-496. https://doi.org/10.3390/12030484

• V. Lobo., A. Patil., A. Phatak., and N. Chandra. (2010). Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. Pharmacogn Rev. 2010 Jul-Dec; 4(8): 118–126.

• Vallès J and Mc Arthur. (2001). Artemisia systematic and phylogeny. USDA Forest. Variétés Algériennes. Mémoire de Magister en Agronomie. Université de Tlemcen.

•Vuorela S. (2005). Analysis, isolation, and bioactivities of rapeseed phenolics. Université Helsinki

•Wink M. (2010). Functions and Biotechnology of Plant Secondary

•Wong, S.,Leong, LP. AND KOH,J. H.W.2006. Antioxidant activites of aqueous extracts of selected plants. Food Chemistry 99 : 775-783

•Wuerges J., Lee JW., Yim YI., Yim HS., Kang SO. (2004). Djinovic Carugo K. Crystal structure of nickel containing superoxide dismutase reveals another type of active site. Proc Natl Acad Sci. 2004;101: 8569–74.

• Yaniv Z., Dudai N and Bachrach U. (2011). Artemisia spp, genetic resources, chromosome engineering, and crop improvement: 327-352. Yildirim A.; Mavi A et Kara A. (2001). Determination of antioxidant and antimicrobial activities of Rumex crispus L. extracts. Journal of Agricultural and Food Chemistry.

• Yves, N. (2008). Comparaison des mécanismes de toxicité redox du cadmium, du cuivre et de zinc : place des métallothionéines et de p53. Thèse de Doctorat, université JOSEPH FOURIER •Yves-Alain, B., Janat, A., Mamyrbekova, B., Boua, B., Fézan, H. Trabi., Ehouan, E. (2007). Étude ethnobotanique et screening phytochimique de Caesalpinia benthamiana (Baill.) Herend. And Z arucchi (Caesalpiniaceae), Sciences & Nature Vol. 4 N°2 : 217 – 225.

• Zelko I., Mariani T., Folz R. (2002). Superoxide dismutase multigene family: A comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. Free Radic Biol Med. 2002;33:337–49