

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGERRIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

المركز الجامعي عبد الحفيظ
بوالصوف ميلة



Centre Universitaire Abdel Hafid
Boussouf Mila

Institut des Sciences et de la Technologie
Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

En Biochimie Appliquée

Thème

L'effet antioxydant des plantes médicinales sur le stress oxydatif

Filière : Sciences Biologiques

Présenté par :

Bouchair Chima
Kebir Raouia
Mezzane Marwa

DEVANT LE JURY

Président :	MERZOUGUI.S	M.C. Centre Universitaire de Mila.
Encadreur :	KADECHE. L	M.C. Centre Universitaire de Mila.
Examineur :	DERBOUCHE.H	M.C. Centre Universitaire de Mila.

Année universitaire : 2022/2023



Au Nom d'Allah, Le Tout Clément, Le Très Miséricordieux.

REMERCIEMENT

يقول النبي محمد صلى الله عليه وسلم: (من لم يشكر الناس
لم يشكر الله)

Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements et nos vives reconnaissances à Mademoiselle KADECHE Lilia. Maître de conférences à l'Université Abdelhafid Boussof de Mila pour avoir accepté de diriger et de réaliser ce travail. Nous vous remercions pour votre confiance, votre soutien et votre disponibilité. Vos qualités morales, intellectuelles et surtout votre intérêt pour la science forcent le respect et l'admiration.

Nous exprimons également nos vifs remerciements à Monsieur DERBOUCHE Hilal. Maître Assistant à l'Université Abdelhafid Boussof de Mila d'avoir accepté d'assurer la présidence du jury de notre mémoire. Votre simplicité et votre modestie sont à la dimension de votre envergure scientifique.

Nous tenons à exprimer notre vive reconnaissance à Madame AHMED GAID Kelthoum. Maître de conférences à l'Université Abdelhafid Boussof de Mila pour avoir accepté de juger ce travail et nous honorer de sa présence.

Nous tenons également à exprimer notre reconnaissance à ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail.

Dédicace

*Avant toutes choses, je remercie ALLAH, le tout puissant, pour m'avoir donné
la force et la patience pour réaliser ce travail.*

*Je dédie ce mémoire à : **mes chers parents** qui tiennent une place immense dans
mon cœur. Papa, Maman, vous resterez toujours une vraie école de la vie, je ne
cesse d'apprendre tous les jours avec vous.*

*Vous avez toujours été là pour moi, et à aucun moment vous n'avez cessé de me
couvrir de votre tendresse.*

*Pour votre patience dans les moments difficiles et votre amour constant, recevez
ce mémoire en guise de remerciement et témoignage de ma plus profonde
gratitude.*

*À mes chères sœurs **MAROUA, SAMAR, SAFA.***

*À mon cher frère **ABDERRAHIM***

*À ma cousine et copine **LINA***

*À Mon cher oncle **HOUSSIN** et sa femme*

*À mes chères **Tantes** et **Grands-mères***

*À toute la famille **BOUCHAIR***

*À toutes mes amies qui m'ont toujours encouragée et à qui je souhaite plus de
succès :*

***AHLAM, ARIDJ, MARWA, YOUSRA, RACHA, YOUSRA, RAOUIA AYA
et ZEYNEB.***

CHIMA

Dédicace

*Avant toutes choses, je remercie ALLAH, le tout puissant, pour m'avoir donné
la force et la patience pour réaliser ce travail.*

*Je dédie ce modeste travail en signe de respect, de reconnaissance et de gratitude :
A mes très chers parents, que j'admire, qui m'ont toujours aidé dans ma vie et qui
n'ont cessé de m'encourager et de me soutenir tout au long
de mes études.*

*Vous m'avez appris la rigueur, la ténacité et surtout l'humilité. Puisse ce travail
témoigner de ma reconnaissance à cette éducation. Papa Maman, que ce travail
témoigne ma fierté de reprendre le flambeau.*

*Que ALLAH vous garde et vous
Protège.*

*À mes très chers frères : **MOHAMED** et **ACHRAF**
À toute la famille **KEBIR***

*À toutes mes amies
À tous ceux qui me sont chers
À tous ceux qui m'aiment
À tous ceux que j'aime.*

RAOUIA

Dédicace

*Avant toutes choses, je remercie ALLAH, le tout puissant, pour m'avoir donné
la force et la patience pour réaliser ce travail.*

Je dédie ce modeste travail :

*À ceux qui m'ont donné la vie, l'espoir et l'amour, à ceux Qui m'ont encouragé le
long de mes études :*

*À ma très chère et adorable **Maman** : qu'elle trouve ici l'hommage de ma
gratitude qui, si grande qu'elle puisse être, ne sera à la hauteur de ses sacrifices et
ses prière pour moi.*

*À Mon cher papa **Mohammed** : école de mon enfance, qui a été mon ombre
durant toutes les années des études*

*À mes **Grands-parents***

*À mon cher frère : **Yasser***

*À ma chère sœur : **Aya***

*À toute la famille **MEZZANE***

*À toutes mes amies qui m'ont toujours encouragée et à qui je souhaite plus de
succès :*

FIROUZ, RAOUIA, CHIMA, YOUSRA, AHLAM

À tous ceux qui m'aiment

À tous ceux que j'aime.

MARWA

RÉSUMÉS

الملخص

الإجهاد التأكسدي، السبب الرئيسي للعديد من الأمراض، الذي يعتبر عدم التوازن بين دفاعات الجسم المضادة للأكسدة وإنتاج الجزيئات المؤيدة للأكسدة (أنواع الأكسجين التفاعلية على وجه الخصوص). تتولد هاته الأنواع التفاعلية للأكسجين بالتنفس الخلوي و كذلك أثناء التفاعلات المناعية وتحت تأثير المؤكسدات البيئية، مثل التدخين أو التلوث.

من المرجح أن يؤدي تناول مضادات الأكسدة في نظامنا الغذائي إلى تحسين مستوى الدفاعات المضادة للأكسدة وبالتالي منع ظهور الأمراض المرتبطة بالإجهاد التأكسدي. على هذا النحو، تمت دراسة النباتات الطبية ذات الخصائص المضادة للأكسدة بشكل خاص. ترجع فعالية النباتات الطبية إلى مركبتها الكيميائية (البوليفينول)، والتي تعتبر مجموعة رئيسية من المركبات التي تساهم في الأنشطة المضادة للأكسدة للنباتات كصائد للجزيئات المؤيدة للأكسدة.

للفهم الجيد لظاهرة الإجهاد التأكسدي، سنقوم في هذا العمل، بتفصيل أنظمة الأكسدة ومضادات الأكسدة الخلوية وتقديم مثال على مضادات الأكسدة الطبيعية (النباتات الطبية). سنناقش أيضًا الدراسات التي تبرز دور هاته النباتات كوسيلة لمكافحة الإجهاد التأكسدي.

الكلمات المفتاحية: الجذور الحرة، أنواع الأكسجين التفاعلية، الإجهاد التأكسدي، مضادات الأكسدة، مضادات الأكسدة الطبيعية، البوليفينول، النباتات الطبية.

ABSTRACT

Oxidative stress, the main initial cause of several diseases, corresponds to an imbalance between the body's antioxidant defenses and the production of pro-oxidant molecules (reactive oxygen species, in particular). These reactive oxygen species produced by cellular respiration, are also generated during immune reactions and under the effect of environmental oxidants, such as tobacco or pollution.

The intake of antioxidants in our diet is likely to improve the level of antioxidant defenses and therefore prevent the onset of pathologies associated with oxidative stress. As such, the use of medicinal plants with antioxidant properties has been particularly studied. The action and effectiveness of medicinal plants derive from their chemical compounds (polyphenols), which are considered a major group of compounds that contribute to the antioxidant activities of plants as captelated pro-oxidant molecules.

For a good understanding of the phenomenon of oxidative stress, we will detail in this work, the cellular oxidant and antioxidant systems and will present an example of natural antioxidant (medicinal plants). We will also discuss studies that seem to highlight these plants as a means to combat oxidative stress.

Key words: Free radicals, Reactive oxygen species, Oxidative stress, Antioxidants, Natural antioxidants, Polyphenols, Medicinal Plants.

RÉSUMÉ

Le stress oxydant, la principale cause initiale de plusieurs maladies, correspond à un déséquilibre entre les défenses antioxydantes de l'organisme et la production de molécules pro-oxydantes (espèces réactives de l'oxygène, notamment). Ces espèces réactives de l'oxygène produites par la respiration cellulaire, sont également générées lors des réactions immunitaires et sous l'effet d'oxydants environnementaux, comme le tabac ou la pollution.

L'apport d'antioxydants dans notre alimentation est susceptible d'améliorer le niveau des défenses antioxydantes et par conséquent de prévenir l'apparition des pathologies associées au stress oxydant. A ce titre, l'utilisation des plantes médicinales aux vertus antioxydantes a été particulièrement étudiée. L'action et l'efficacité des plantes médicinales proviennent de leurs composés chimiques (polyphénols), qui sont considérés comme un groupe majeur de composés qui contribuent aux activités antioxydantes des plantes en tant que piègeurs de molécules pro-oxydantes.

Pour la bonne compréhension du phénomène de stress oxydant, nous détaillerons dans ce travail, les systèmes oxydants et antioxydants cellulaires et présenterons un exemple d'antioxydant naturel (les plantes médicinales). Nous discuterons aussi des études qui semblent mettre en évidence ces plantes comme un moyen pour lutter contre le stress oxydant.

Mots clé : Radicaux libres, Espèces réactives de l'oxygène, Stress oxydant, Antioxydants, Antioxydants naturels, Polyphénols, Plantes médicinales.

TABLES DES MATIÈRES

TABLE DES MATIÈRES

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUE

INTRODUCTION	01
---------------------	----

CHAPITRE I. Stress oxydant

I. Stress oxydant	03
1. Radicaux libres	03
1.1. Généralité sur les radicaux libres	03
1.2. Les radicaux libres biologiques	03
2. Définition du stress oxydant	05
3. Mécanismes de production des principales ERO	05
3.1. L'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$	05
3.2. Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2	06
3.3. Le radical hydroxyle $HO^{\cdot}$	07
3.4. L'oxygène singulet 1O_2	07
4. Sources des ERO ou ROS	08
4.1. Sources endogènes	08
4.2. Sources exogènes	11
5. Cibles biologiques des ROS	11
5.1. Peroxydation lipidique	11
5.2. Oxydation des protéines	13
5.3. Oxydation de l'ADN	13
6. Antioxydants	14
6.1. Définition	14
6.2. Mode d'action des antioxydants	15
6.3. Les systèmes de défense antioxydants	15
6.3.1. Les systèmes antioxydants enzymatiques	15
6.3.2. Les systèmes antioxydants non enzymatiques	18

CHAPITRE II. Plantes médicinales

II. Plantes médicinales en tant qu'antioxydants	24
1. Généralités sur les plantes médicinales	24
1.1. Principes actifs des plantes médicinales	24
1.2. Les métabolites secondaires	24
1.2.1. Classification	25
1.3. Activités biologiques des plantes médicinales	31
1.3.1. Activité anti-inflammatoire	32
1.3.2. Activité antimicrobienne	33
1.3.3. Activité antiasthmatique	33
1.3.4. Activité antioxydant	33

CHAPITRE III : Méthodes de dosage des biomarqueurs et Discussion d'études

I. Méthodes de dosage des biomarqueurs du stress oxydatif	36
1. Le choix des biomarqueurs du stress oxydant	36
2. Méthodes de dosage des principaux biomarqueurs du stress oxydatif	36
2.1. Dosage du glutathion réduit (GSH)	36
2.1.1. Dosage des protéines	38
2.2. Dosage de malondialdéhyde (MDA)	39
2.3. Dosage de l'activité de la GPx	40
2.4. Dosage de la catalase (CAT)	41
2.4.1. Mode opératoire	42
2.4.2. Calcul de l'activité de CAT	42
II. Discussion d'études	43

<i>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</i>	47
--	----

<i>BIBLIOGRAPHIE</i>	49
-----------------------------	----

LISTE DES ABRÉVIATIONS

ABRÉVIATIONS

Enzymes/ions/substances :

ACQ	: Acide caféylquinique
ADN	: Acide désoxyribonucléique
AGE	: Produit de glycation
AGPI	: Acide gras polyinsaturés
ATP	: Adénosine Tri-Phosphate
BSA	: Albumine sérique bovine
Ca²⁺⁺	: Ion calcium
CAT	: Catalase
CCl₄	: Tétrachlorure de carbon
CH₃	: Groupe méthyle
CIRC	: Centre international de recherche sur le cancer
ClO⁻	: Ion hypochlorite
Coq10	: Coenzyme Q10
Cu	: Cuivre
Cu/Zn-SOD	: Superoxyde dismutase associée aux ions cuivre et zinc
Cu⁺	: Ion cuivre
CYP450	: Cytochrome P450
Cyt C	: Cytochrome C
DO	: Densité optique
DTNB	: Dithio-bis2-nitrobenzoïque
DO	: Densité optique
DTNB	: Acide 5,5'-dithiobis (2-nitrobenzoïque) ou réactif d'Ellman
e⁻	: Electron
ERO	: Espèces réactives oxygénées

LISTE DES ABRÉVIATIONS

Fd	:	Facteur de dilution
Fe²⁺	:	Ion ferreux
Fe³⁺	:	Ion ferrique
G6PDH	:	Glucose 6 phosphate deshydrogénase
Gpx	:	Glutathion peroxydase
GR	:	Glutathion réductase
GSH	:	Glutathion réduit
GSH-PX	:	Glutathion peroxydase
GSSG	:	Glutathion oxydé
H⁺	:	Proton d'Hydrogène
H₂O	:	Eau
H₂O₂	:	Peroxyde d'hydrogène
HClO	:	Acide hypchloreux
HO[°]	:	Radical hydroxyl
HO₂[°]	:	Hydroperoxyde
L	:	Largeur de la cuve ou longueur du trajet optique
LOO[•]	:	Radical peroxyde
MDA	:	Malondialdehyde
Mn	:	Manganèse
Mn-SOD	:	Superoxyde dismutase associée au manganèse
NaCl	:	Chlorure de sodium
NADH	:	Nicotinamide Adénine Dinucléotide réduite
NADP	:	Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate
NH₂	:	Groupe amine
NO[•]	:	Monoxyde d'azote
NO₂[•]	:	Dioxyde d'azote
O₂	:	Oxygène ou Dioxygène
O₂⁻	:	Anion superoxyde

ONOO⁻	:	Peroxynitrite
ONOOH	:	Nitroperoxyde
Ph	:	Protéine kinase C
Prx	:	Peroxirédoxine
RL	:	Radical libre
RLO	:	Radicaux libre oxygénés
RO[•]	:	Alkoxye
RO₂[•]	:	Peroxye
ROO[•]	:	Radicaux peroxye
ROS	:	Reactive Oxygen Speaces
SO	:	Stress oxydant ou stress oxydatif
SOD	:	Superoxyde dismutase
TAA	:	Thioacétamide
TBA	:	Thiobarbiturique
TBS	:	Tris buffer salin
TCA	:	Trichloroacétique
UQ	:	Ubiquinone
UV	:	Ultra-Violet
Zn	:	Zinc
ΔDO	:	Variation de la densité optique par minutes
λ	:	Longueur d'onde
¹O₂	:	L'oxygène singulet
4-HNE	:	4-hydroxy-2-nonéna
8-OHdG	:	8-hydroxy-2'-déoxyguanosine

Unités

%	:	Pourcentage
°C	:	Degré Celsius
Cm	:	Centimètre

LISTE DES ABRÉVIATIONS

h	:	Heure
g	:	Gramme
L	:	Litre
M	:	Molaire
mg	:	Milligramme
Min	:	Minute
ml	:	Millilitre
mM	:	Millimole
Mol	:	Mole
nm	:	Nanomètre
nmol	:	Nanomole
μl	:	Microlitre
μM	:	Micromolaire

TABLES DES ILLUSTRATIONS

LISTE DES FIGURES

FIGURE	TITRE	PAGE
Figure 1	La formation d'un radical libre	03
Figure 2	Stress oxydant : déséquilibre entre les radicaux libres et les antioxydants	05
Figure 3	Mécanismes de production des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie	06
Figure 4	Fuite d'électrons source de ROS au sein de la chaîne de transport d'électrons	08
Figure 5	Réactions de la peroxydation lipidique	12
Figure 6	Nature de quelques modifications des chaînes d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire	13
Figure 7	Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules	14
Figure 8	Représentation schématisée des mécanismes de défenses enzymatiques antioxydantes	17
Figure 9	État d'oxydation du glutathion	18
Figure 10	Structure chimique de Vitamine E (alpha-tocophérol)	20
Figure 11	Structure chimique de Vitamine C	21
Figure 12	Structure chimique du β -carotène	22
Figure 13	Différentes pathologies associées au stress oxydant	23
Figure 14	Structure de l'unité isoprénique (C_5H_8)	25
Figure 15	Structure d'alcaloïde	26
Figure 16	Structure de quelques alcaloïdes vrais	27
Figure 17	Structures de quelques pseudo-alcaloïdes	27
Figure 18	Exemple des proto-alcaloïdes	27
Figure 19	Structure du noyau phénol	28
Figure 20	Structure de base de flavonoïdes	28
Figure 21	Structure d'un stilbène, le resvératrol	31
Figure 22	Structure et numérotation des atomes de carbone du phénylpropane (1) et des lignanes (2) (liaison β - β' ou 8,8')	31
Figure 23	Mécanisme d'action des antioxydants phénoliques	34
Figure 24	Les caractéristiques structurales des flavonoïdes avec une activité de piégeage des radicaux libres élevée	35
Figure 25	Flavonoïdes et leurs sites proposés pour la chélation des ions métalliques	35

TABLES DES ILLUSTRATIONS

Figure 26	Principe de dosage du glutathion	37
Figure 27	la gamme d'étalonnage utilisée (BSA 1 mg/ml) pour le dosage des protéines	39
Figure 28	Principe de dosage du malondialdéhyde	39

LISTE DES TABLEAUX

TABLEAU	TITRE	PAGE
Tableau 1	Principales ERO radicalaires et non-radicalaires	04
Tableau 2	Principaux acides hydroxybenzoïques	29
Tableau 3	Principaux acides hydroxycinnamiques	30
Tableau 4	Quelques plantes médicinales et leurs usages	31

ÉTUDE BIBLIOGRAPHIQUES

INTRODUCTION

Introduction

Gaz indispensable à la vie, l'oxygène est nécessaire pour produire de l'énergie sous forme d'adénosine triphosphate (ATP) par l'intermédiaire des chaînes mitochondriales de transport d'électrons. Ce gain d'électrons aboutit à la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), appelées également formes réactives de l'oxygène par certains auteurs, au potentiel oxydant très élevé dont font partie les radicaux libres.

Dans des conditions physiologiques, cette production d'ERO participent directement à l'homéostasie cellulaire ; en permanence, dans notre organisme, elle intervient dans le contrôle de nombreuses fonctions biologiques (Zbadi et al., 2018). Cependant, les EROs peuvent devenir toxiques pour les composants de la cellule (ADN, protéines, lipides), lorsqu'elles sont produites en quantité excessive et non contrôlée (Sanchez, 2017).

Pour se protéger des effets toxiques d'ERO, l'organisme est capable, dans une certaine mesure, de limiter les dommages dus aux radicaux libres, grâce à des mécanismes de défense dits antioxydants (Hennebelle, 2006). Ces mécanismes font intervenir un système endogène (enzymatique ou non enzymatique), mais également des molécules provenant de l'alimentation incluant des vitamines et des oligoéléments (Hybertson et al., 2011). Toutefois, un déficit ou un dysfonctionnement de ces mécanismes engendre une augmentation des dommages tissulaires, c'est le stress oxydant (Dröge, 2002).

Le stress oxydatif (ou stress oxydant) est donc un type d'agression des constituants de la cellule dû aux espèces réactives oxygénées. Tout comme l'inflammation, le stress oxydant est reconnu comme étant un acteur clé dans l'apparition et les complications de nombreuses pathologies chroniques, telles que le diabète, la maladie d'alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaires (Bidie et al., 2011).

Vu la diversité et la gravité des maladies qu'induit le stress oxydant, de nombreuses études scientifiques ont été établies sur les vertus thérapeutiques des plantes médicinales ; qui fournissent une protection contre les maladies associées au stress oxydatif ; dont le but de rechercher de nouvelles molécules bioactives alternatives aux substances chimiques synthétiques qui présentent des effets néfastes sur la santé humaine (Ahmad et al., 2017 ; Ighodaro et Akinloye, 2018).

A ce titre, les polyphénols pourraient jouer un rôle protecteur important qui a été attribué, en partie, à leur potentiel antioxydant (Ibrahim Elsayed et al., 2015 ; Olayinka et al.,

2015 ; Al-Shaabi et al., 2016). Ces composés issus du métabolisme secondaire des plantes sont, en effet, connus pour leur capacité à piéger les espèces réactives d'oxygène. Bien plus, ils ont une multitude d'activités biologiques dépendant de leurs structures chimiques. Plus de 8000 structures ont été identifiées, les polyphénols constituent une importante famille d'antioxydants présents dans les végétaux (Działo et al., 2016).

À partir de ces connaissances, nous nous sommes intéressés dans ce mémoire de faire une recherche bibliographique sur le phénomène du stress oxydatif et les systèmes de défense antioxydants, d'une part, et de discuter les résultats de recherches précédentes, qui ont été menées dans le but de comprendre et de lutter contre ce phénomène, d'autre part.

Cette recherche est subdivisée en deux parties essentielles, dans la première partie, le premier chapitre est une revue de littérature introduisant le concept du stress oxydant. Les sources des ERO et leurs conséquences biologiques sont abordées dans un premier temps, les propriétés des molécules antioxydantes et leur utilisation dans la lutte contre le stress oxydant, sont ensuite présentées. Le second chapitre est quant à lui dédié à une généralité sur les plantes médicinales et une classification de leurs métabolites secondaires. Les activités biologiques des plantes ainsi que les propriétés antioxydantes des polyphénols y sont aussi décrites.

Dans la deuxième partie, nous avons exposé les principales méthodes utilisées pour le dosage des marqueurs du stress oxydant suivi d'une discussion des résultats issus des précédentes études portant sur le stress oxydatif et l'action protectrice de quelques plantes médicinales. Enfin, les perspectives envisagées dans la continuité de cette recherche sont également présentées.

CHAPITRE I.

STRESS OXYDANT

I. Stress oxydant

1. Radicaux libres

1.1. Généralité sur les radicaux libres

Un radical libre (fig.1) est une espèce chimique, molécule ou atome, capable d'avoir une existence indépendante en contenant un ou plusieurs électrons célibataires. Le radical libre a la propriété d'être instable, très réactif avec une durée de vie très courte. Pour devenir stable, il aura toujours tendance à remplir son orbitale en captant un électron, par l'oxydation d'un autre composé (Goudable et al., 1997).

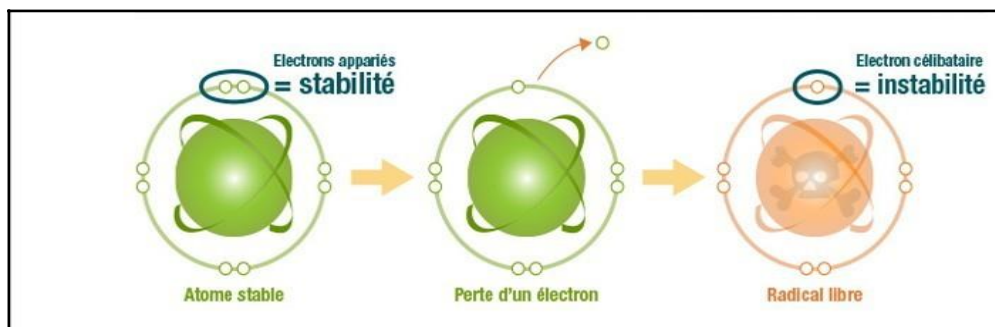


Figure 1 : La formation d'un radical libre (Knopik et Dahmani, 2018)

En fait, un radical libre est symbolisé par un point ($R^\cdot$) qui indique où l'électron libre se situe et il peut se former par trois procédés (Bonfont-Rousselot et al, 2003) :

- Addition d'un électron libre à un non radical ($NR + e^- \rightarrow R^\cdot$) ;
- Perte d'un électron par un non radical ($NR - e^- \rightarrow R^\cdot$) ;
- Scission homolytique d'une liaison covalente ($A-B \rightarrow A^\cdot + B^\cdot$).

Les radicaux libres peuvent déclencher des réactions en chaîne très rapides conduisant souvent à la formation d'un nouveau radical (Carrière et al., 2006). La durée de vie d'un radical libre est extrêmement très courte de la nano à la milliseconde (Jacob, 1995).

1.2. Les radicaux libres biologiques

En biologie, les radicaux libres sont formés le plus souvent par gain d'électron à partir de $l'O_2$ (Droge, 2002). Les radicaux dérivés d'oxygène représentent, en effet, la classe la plus importante d'espèces radicalaires générées dans les systèmes vivants à cause de l'importance de leur métabolisme aérobie (Valko et al., 2007). Cependant, d'autres espèces radicalaires sont encore à considérer, à savoir les espèces réactives de l'azote (Palmer et al., 1988).

Parmi toutes les espèces radicalaires susceptibles de se former dans les cellules, il convient de distinguer (Favier, 2003) :

Des radicaux primaires : dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tel l'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$, et le radical hydroxyle $OH^{\cdot}$; ou de l'azote tel le monoxyde d'azote $NO^{\cdot}$;

Des radicaux secondaires : se forment par réaction de ces radicaux primaires sur les composés biochimiques de la cellule ;

D'autres espèces dérivées de l'oxygène dites :

Espèces actives de l'oxygène : comme l'oxygène singulet 1O_2 , le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde ($ONOOH$), ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux.

L'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs est souvent appelé espèces réactives de l'oxygène (ERO), ou de l'anglais reactive oxygen species (ROS) (tab.1)

Tableau 1 : Principales ERO radicalaires et non-radicalaires (Halliwell et Whiteman, 2004).

Espèces réactives de l'oxygène (ERO)	
Radicalaire	Non radicalaire
Radical superoxyde: $O_2^{\cdot-}$	Peroxyde d'hydrogène : H_2O_2
Radical hydroxyle: $OH^{\cdot}$	Ion hypochlorite : $ClO^{\cdot-}$
Peroxyde: $RO_2^{\cdot}$	Ozone : O_3
Alkoxyde: $RO^{\cdot}$	Oxygène singulet : 1O_2
Hydroperoxyde: $HO_2^{\cdot}$	Peroxynitrite : $ONOO^{\cdot-}$

Toutes ces espèces oxygénées sont produites par divers mécanismes physiologiques car elles sont utiles pour l'organisme à dose raisonnable (Favier, 2003). En fait, les espèces réactives de l'oxygène (ERO) protègent, régulent la cellule et permettent de maintenir une certaine homéostasie de l'état redox de l'organisme (Dikalov et al., 2007).

Cependant, les ERO provoquent des dommages cellulaires si elles sont produites d'une manière incontrôlée (Kim et al., 2009). Leur hyperréactivité les engage dans des réactions de dénaturation des constituants cellulaires de type peroxydation avec les glucides, les lipides, les protéines et l'ADN (Curtay et Robin, 2000). De ce fait, ces entités oxydantes sont

physiologiquement maintenues en équilibre par de nombreux systèmes dits antioxydants (Sies, 1991).

2. Définition du stress oxydant

Ce type de stress est une agression des constituants de la cellule du aux espèces réactives oxygénées et aux espèces réactives azotées oxydantes qui vont s'attaquer aux membranes cellulaires, aux protéines et à l'ADN (Peltier et al., 2004). Ce phénomène surviendrait lorsque les cellules sont soit dépassées par la quantité des radicaux libres à éliminer, soit ne disposent pas de ressources antioxydantes suffisantes pour les éliminer (Niki, 2018 ; Tu et al., 2019).

Le stress oxydant (fig.2) correspond donc à un déséquilibre entre molécules pro-oxydantes (espèces réactives oxygénées) et molécules de défenses antioxydants (vitamines, enzymes) au niveau cellulaire (Peltier et al., 2004). De nombreuses pathologies, à savoir les maladies neurologiques, les cancers, les processus inflammatoires ou encore le vieillissement accéléré, sont associées à ce dernier (Favier, 2003).

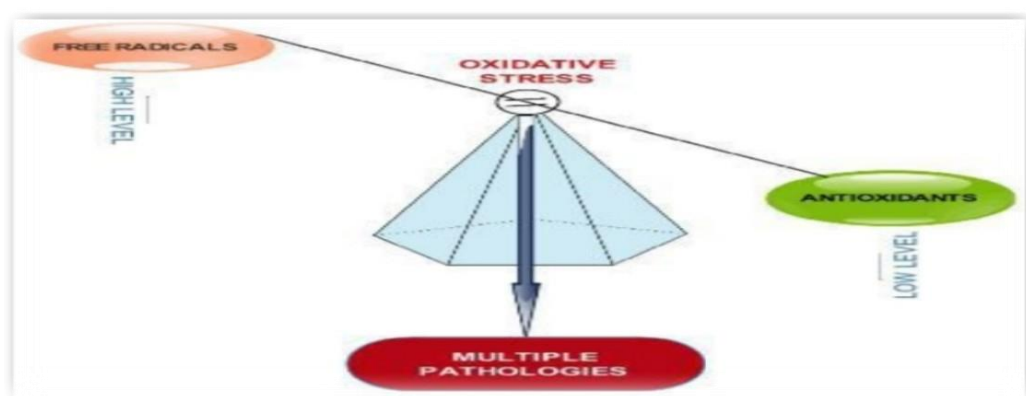


Figure 2 : Stress oxydant : déséquilibre entre les radicaux libres et les antioxydants (Ighodaro et Akinloye, 2017)

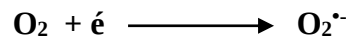
3. Mécanismes de production des principales ERO

Parmi les EROs, on peut distinguer quatre espèces principales (fig.3) : l'anion superoxyde ($O_2^{\cdot-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le radical hydroxyle ($OH^{\cdot}$) et l'oxygène singulet (1O_2) :

3.1. L'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$

L'anion superoxyde $O_2^{\cdot-}$ constitue le précurseur de la plupart des ERO et induit les réactions oxydatives en chaîne (Abele et al., 2002). C'est l'espèce la plus couramment générée par la cellule, par réduction d'une molécule d' O_2 (Wolin, 1996). A l'état fondamental, l' O_2 est une molécule biradicalaire formée de deux atomes présentant sur leurs orbitaux externes deux

électrons non appariés (Sies, 1993 ; De Leiris, 2003). En présence d'une quantité d'énergie suffisante, la molécule d'oxygène peut acquérir un électron supplémentaire et former ainsi l'anion superoxyde (Bisbal et al., 2010) :



Les anions superoxydes ne sont pas très réactifs et ont une demi-vie courte, mais ils exercent leurs effets par la formation d'espèces radicalaires beaucoup plus réactives (Ronald St-Louis, 2011).

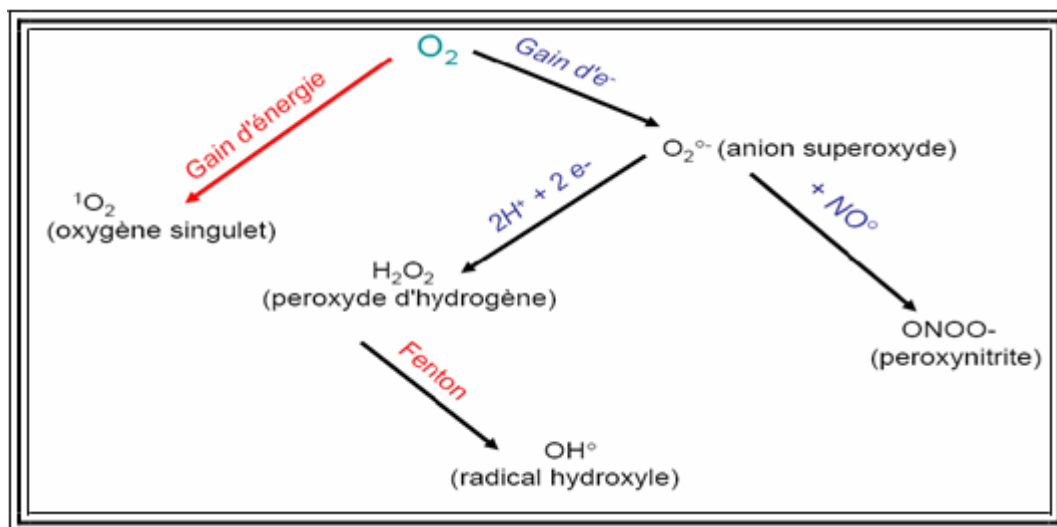
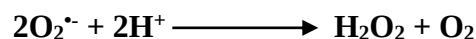


Figure 3 : Mécanismes de production des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie (Behrend et al., 2003)

3.2. Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2

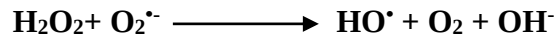
Le peroxyde d'hydrogène H_2O_2 (appelé également eau oxygénée) est formé par l'addition d'un second électron sur l' $\text{O}_2^{\bullet -}$ donnant comme intermédiaire l'anion peroxyde O_2^{2-} , qui se protone facilement pour donner H_2O_2 . Toutefois, la principale production de H_2O_2 résulte de la dismutation de l' $\text{O}_2^{\bullet -}$ selon la réaction suivante (Daum-Badouard, 2006) :



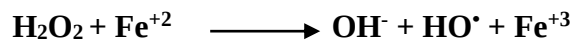
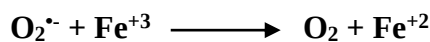
L'absence de charge à sa surface rend cette ERO très lipophile et peu réactif en milieu aqueux (Cash et al., 2007). Contrairement à l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène est donc capable de traverser les membranes des cellules et des organites cellulaires pour engendrer des dommages loin de son site de production (Halliwell et Gutteridge, 1996).

3.3. Le radical hydroxyle HO•

Le radical hydroxyle, est généré par la réaction du peroxyde d'hydrogène avec l'anion superoxyde (réaction d'Haber-Weiss), engendrant alors un ion OH⁻ inoffensif et un radical hydroxyle HO• (Comhair et Erzurum, 2002) :



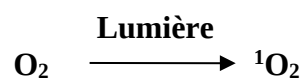
Cette réaction est lente et probablement inopérante dans les tissus vivants. Mais, en revanche, en présence de métaux de transition (fer, cuivre), l'H₂O₂ donne naissance in vivo via la réaction de Fenton à un radical hydroxyle HO• hautement réactif (Goldstein et al., 1993) :



Les réactions en chaîne représentent l'un des plus grands dangers du radical OH•. En revanche, l'H₂O₂ et l'O₂^{•-} ne sont pas suffisamment réactifs pour déclencher des réactions en chaîne (Lau et al., 2008 ; Aprioku, 2013). Le radical hydroxyle apparaît donc comme l'espèce réactive ayant une responsabilité majeure dans la cytotoxicité des radicaux libres (Guetteridge, 1993), et serait à l'origine de la production des radicaux libres « secondaires », suite à sa réaction avec différents composés cellulaires (Boubekri, 2014).

3.4. L'oxygène singulet ¹O₂

L'oxygène singulet (¹O₂), une autre espèce réactive de l'oxygène, est principalement produit dans le vivant suite à une exposition à des rayons lumineux (Freinbichler et al., 2011). L'oxygène singulet n'est pas un radical libre parce qu'il ne contient pas d'électrons non appariés, mais formé dans certaines réactions radicales (Shiv, 2011). En fait, lorsque de l'énergie est apportée à l'oxygène, celui-ci passe à l'état singulet qui représente la forme activée. C'est une forme très énergétique de grande réactivité qui peut oxyder de nombreuses molécules. Il est formé à partir de l'ion superoxyde selon la réaction suivante (Justine et al., 2005) :



L'état "excité" de l'oxygène singulet lui confère un potentiel oxydant supérieur à celui de l'oxygène (Bonfont-Rousselot et al., 2003), qui peut directement oxyder des protéines, d'ADN et des lipides et causer des dommages tissulaires (Halliwell, 2006).

Toutefois, il existe d'autres ERO tel que le monoxyde d'azote ($\text{NO}^\bullet$), qui a un rôle dans de multiples fonctions physiologiques (De Backer, 2006). Mais, à forte concentration, le $\text{NO}^\bullet$ devient délétère pour les cellules notamment en réagissant avec $\text{O}_2^{\bullet-}$ pour former un puissant oxydant le peroxynitrite ($\text{ONOO}^\bullet$), qui peut secondairement se décomposer en d'autres oxydants comme $^\bullet\text{NO}_2$ et le $\text{OH}^\bullet$ (Densiov et Afanas'ev, 2005).

4. Sources des ERO ou ROS

Les RL sont produits dans l'organisme par de nombreux mécanismes tant endogènes qu'exogènes (Halliwell, 2006).

4.1. Sources endogènes

Le principal processus endogène de production d'EROs in vivo est la respiration cellulaire (la chaîne respiratoire mitochondriale) (Yu, 1994). Ainsi, les peroxysomes, la membrane plasmique (NADPH oxydase) et le reticulum endoplasmique sont les sièges principaux de libération d'ERO (Barouki et Morel, 2001) :

- **Mitochondrie**

La mitochondrie est considérée comme une des principales sources de ROS dans la cellule par l'intermédiaire de sa chaîne respiratoire (fig.4). Elle produirait, en effet, 90% des ROS cellulaires (Balaban et al., 2005). Cette production centralisée de ROS est due au fait que la mitochondrie est le lieu central de consommation de l'oxygène au cours de la phosphorylation oxydative (Qutub et Popel, 2008).

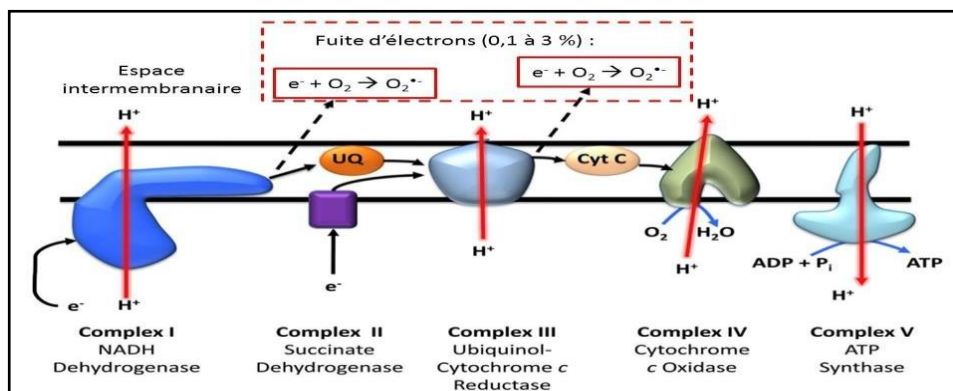


Figure 4 : Fuite d'électrons source de ROS au sein de la chaîne de transport d'électrons
D'après (Ghouleh et al., 2011) : (UQ : Ubiquinone ; Cyt C : Cytochrome C)

Cet organe produit la majeure partie de l'énergie cellulaire grâce aux processus de phosphorylation oxydative où l'oxydation de divers substrats métaboliques (tels les glucides et les acides gras en particulier) produit de l'eau et de l'adénosine triphosphate (ATP), avec l'oxygène (O₂) comme accepteur final d'électrons (Nicholls et Ferguson, 2002).

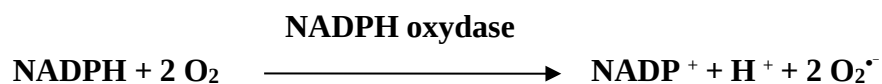
Comme le montre la figure 4, la réduction de l'oxygène en eau nécessite l'apport de quatre électrons (Beckman et Ames, 1998). Or, des réductions à un seul électron, produisant des anions superoxyde, peuvent aussi survenir (Abele et al., 2002). Cette réduction partielle d'oxygène dans la mitochondrie est due à la fuite d'électrons dans la chaîne respiratoire qui a lieu dans la membrane interne mitochondriale.

Cette fuite se produit principalement au niveau des complexes I (NADH deshydrogénase) et III (ubiquinone – cytochrome c réductase) et mène à la production du radical superoxyde (O₂^{•-}), le précurseur des ROS (McLennan et Degli Esposti, 2000). Selon les sources, cette fuite d'électrons représente entre 0,1 et 3% du flux total de la chaîne respiratoire (Beckman et Ames, 1998).

- ***NADPH oxydase***

En parallèle de la production d'ERO par le complexe enzymatique mitochondrial de la chaîne respiratoire, la plupart des cellules sont capables de produire des radicaux superoxydes O₂^{•-} via une activité NADPH oxydase membranaire (NOX) (Migdal et Serres, 2011), qui joue un rôle fondamental dans la réponse immunitaire et plus précisément dans la lutte contre les micro-organismes (Babior, 1999).

En effet, lors de la phagocytose, cette enzyme présente dans la membrane plasmique des phagocytes, catalyse la réduction monoélectronique de l'O₂ en utilisant le NADPH ou le NADH comme donneur d'électrons selon la réaction (Bennamara, 2017) :



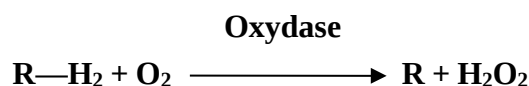
Il existe aussi une NADPH oxydase dans des cellules non phagocytaires dont le rôle serait de réguler la croissance cellulaire (Krause, 2004).

- **Peroxisomes**

Les peroxysomes sont des organites retrouvés dans pratiquement toutes les cellules de l'organisme à l'exception des hématies. Ils sont les seuls organites cellulaires avec les mitochondries et les réticulum endoplasmiques à consommer de l'oxygène lors du métabolisme (Delattre et al., 2005). Ils sont, en fait, le siège d'une forte activité métabolique très centrée sur le métabolisme oxydatif (Nyathi and Baker, 2006).

Ainsi, les peroxysomes sont constitués d'une membrane cytosolique phospholipidique simple et d'un contenu de composition très différente de celle du cytosol, dont de nombreuses oxydases (glycolate oxydase, urate-oxydase, acyl-CoA,...) et des antioxydants enzymatiques comme la catalase (Halliwell et Gutteridge, 2008). En raison de ces caractéristiques, les peroxysomes ont longtemps été considérés comme des organites spécialisés dans la détoxification du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2).

En fait, les oxydases sont des enzymes utilisant le dioxygène O_2 comme accepteur d'électrons pour leur catalyse. Les enzymes oxydases enlèvent des atomes d'hydrogène libres à des substrats organiques spécifiques potentiellement dangereux pour la cellule. La déshydrogénation de ces molécules produit également du peroxyde d'hydrogène (Halliwell et Gutteridge, 2008) :



Toutefois, l' H_2O_2 généré est rapidement détoxifié par la catalase peroxysomale. Cette utilisation par la catalase joue un rôle particulier dans l'homéostasie (Hwang et al., 2012).

- **Réticulum endoplasmique**

Le réticulum endoplasmique est un sous compartiment de la cellule. Il est séparé en réticulum endoplasmique rugueux et lisse. Le réticulum endoplasmique lisse contient des enzymes qui catalysent des réactions de détoxification des drogues liposolubles et d'autres métabolites toxiques. La plus connue de ces enzymes est le cytochrome P450 qui oxyde les acides gras insaturés et les xénobiotiques tout en produisant des ERO.

Les cytochromes P450 (CYP450) sont des complexes enzymatiques qui utilisent le dioxygène pour oxyder un substrat (Halliwell et Gutteridge, 1986 ; Halliwell et Gutteridge, 1988).

Les cytochromes P450 (CYP450) sont des complexes enzymatiques qui utilisent le dioxygène pour oxyder un substrat (Halliwell et Gutteridge, 1986 ; Halliwell et Gutteridge, 1988). Il existe chez l'homme de multiples isoformes des CYP450 qui sont chacun spécifique d'un ou plusieurs substrats. La réaction catalysée par le CYP450 peut parfois conduire à la formation d'O[•] lorsque l'O subit une réduction monovalente (Rapoport et al., 1995).

4.2. Sources exogènes

À côté de ces productions endogènes, il existe également des sources exogènes qui sont à l'origine d'une augmentation de la production de ROS dans notre organisme et sont générateurs du stress oxydant. Ces sources exogènes peuvent être représentées par :

- ✓ des xénobiotiques comme les toxines, pesticides, herbicides, métaux lourds (Demerdash et al., 2018) ;
- ✓ des rayonnements, qu'ils soient UV, X ou γ (Tsai et al., 2017) ;
- ✓ des polluants de l'air, comme la fumée des cigarettes et les contaminants industriels (Al-Gubory, 2014).

La surproduction de ROS peut être aussi liée à des carences en certains nutriments (vitamines, oligoéléments,...) essentiels (Priyadarsini, 2005).

5. Cibles biologiques des ROS

Comme cité précédemment, les RLs non détoxiquées par le système antioxydant attaquent et endommagent par oxydation les macromolécules contenues dans les cellules notamment les lipides, les protéines et l'ADN (Menon, 2014). Ils provoquent aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (Favier, 2003).

5.1. Peroxydation lipidique

Les premières cibles des ERO sont les lipides, notamment ceux présents dans les membranes cellulaires et subcellulaires (Hulbertl, 2005 ; Pamplona et al., 2000). Au sein des lipides, les espèces les plus sensibles sont les acides gras polyinsaturés (AGPI) (Acar et al., 2007).

En fait, plus l'acide gras est insaturé et plus il est susceptible d'être peroxydé (Halliwell et Gutteridge, 1989). La position d'un ou plusieurs groupements méthylène entre leurs doubles liaisons les rend particulièrement sensibles à l'oxydation par les métaux et les radicaux libres

oxygénés, cette oxydation est appelée “peroxydation lipidique” (Therond, 2006). Le mécanisme radicalaire comporte trois étapes successives (fig.5) :

❖ **L’initiation** : qui consiste en la rupture homolytique, occasionnée par un initiateur radicalaire (tel que le radical hydroxyle $\text{OH}^\bullet$), d’une liaison C-H de la chaîne d’un acide gras, ce qui en fait un composé radicalaire (diène conjugué) très réactif vis-à-vis de l’oxygène et qui va donc se transformer en radical peroxyde ($\text{LOO}^\bullet$).

❖ **La propagation** : au cours de laquelle le radical peroxyde va arracher un hydrogène à un autre acide gras, créant un nouveau radical et entretenant ainsi une réaction en chaîne, pour se transformer en hydroperoxyde.

❖ **La terminaison** : les hydroperoxydes peuvent subir plusieurs modes d’évolution, être réduits et neutralisés par la vitamine E (antioxydant) intercalée dans la bicouche lipidiques des membranes (Luc et al., 1991 ; Halliwell, 1996 ; Favier, 2003), ou continuer à s’oxyder et à se fragmenter en produits secondaires c’est-à-dire en aldéhydes très réactifs, pouvant être considérés comme des messages secondaires toxiques qui augmente les dommages initiaux dus aux radicaux libres (Marnett, 1999).

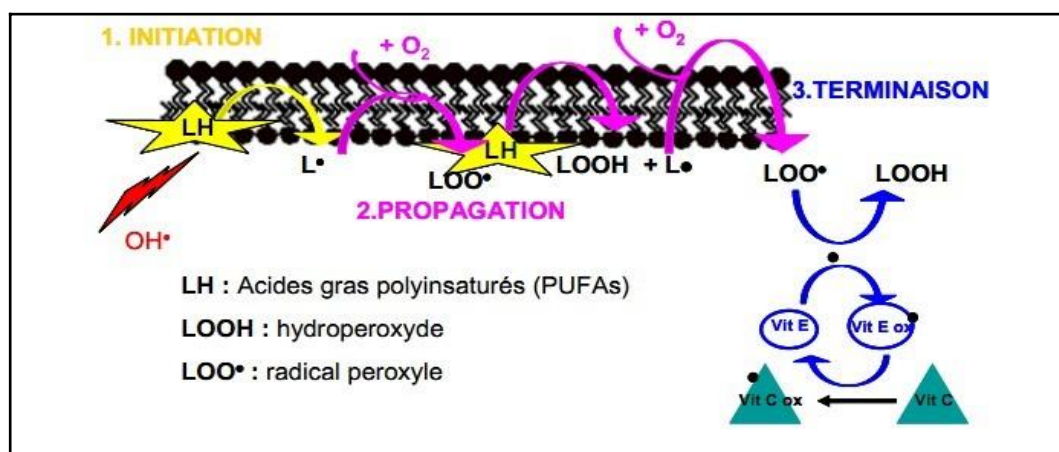


Figure 5 : Réactions de la peroxydation lipidique (Daum-Badouard, 2006)

Parmi les aldéhydes formés : l’isoprostane, le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonénal (4-HNE), sont très étudiés comme marqueurs de la peroxydation lipidique (Echtay et al, 2003). Les deux derniers produits (MDA, 4HNE) réagissent avec les protéines et l’ADN, une fois fixé à la molécule d’ADN, le MDA semble être le produit le plus mutagène, alors que le 4-HNE est le plus toxique pour la cellule (Marnett, 1999).

La peroxydation lipidique est suivie d'un changement structural des membranes biologiques (Pacifici et al., 1994), ou d'autres éléments contenant des lipides (Niki et al., 2005 ; Stark, 2005 ; Al-Mutairi et al., 2007). Ces perturbations fonctionnelles peuvent aboutir à la mort des cellules (Bonnefont-Rousselot, 1994).

5.2. Oxydation des protéines

Les protéines peuvent subir une oxydation de leurs acides aminés (fig.6), soit au niveau de la chaîne latérale, avec formation de produits d'oxydations, soit au niveau de la liaison peptidique, entraînant la fragmentation de la chaîne (Berlette et Stadtman, 1997). Les acides aminés les plus sensibles aux attaques radicalaires sont ceux renfermant un atome de soufre et les acides aminés aromatiques (Dean et al., 1997).

L'oxydation de ces acides aminés génère des groupements hydroxyles et carbonyles sur les protéines et peut également induire des modifications structurales plus importantes comme des réticulations intra ou intermoléculaires, ce qui affecte leurs fonctionnements. Ils seront particulièrement susceptibles à la protéolyse afin d'éviter leur accumulation dans le noyau, le cytoplasme ou le réticulum (Jung et al., 2007).

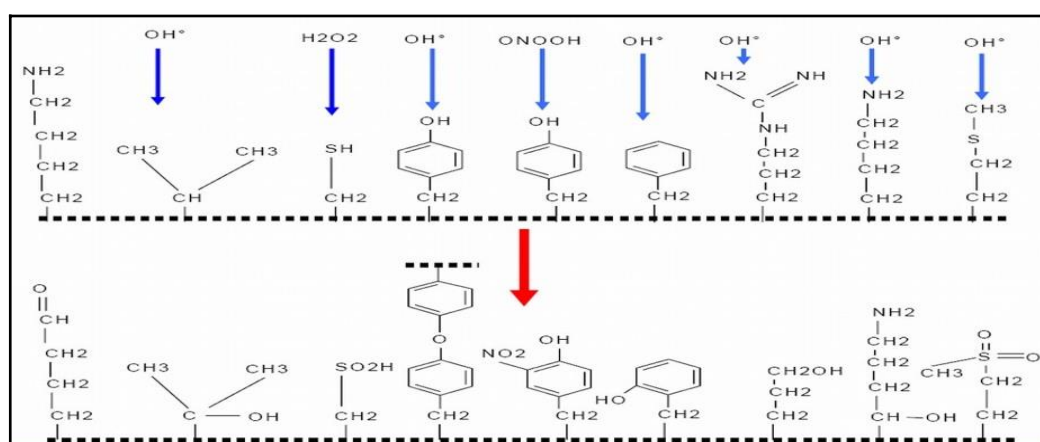


Figure 6 : Nature de quelques modifications des chaînes d'acides aminées des protéines après attaque radicalaire (Favier, 2003)

Les protéines dénaturées perdent leurs propriétés biologiques et deviennent incapables de se fixer correctement sur un récepteur ou fixer spécifiquement un ligand, altérant ainsi la signalisation cellulaire. Elles deviennent hydrophobes, et forment des amas anormaux dans ou autour des cellules. Ces amas, associés aux lipides, forment les dépôts de lipofuscines caractéristiques des tissus âgés (Favier, 2003).

5.3. Oxydation de l'ADN

L'ADN est très sensible aux attaques par les radicaux de l'oxygène (fig.7). Cinq classes principales de dommages oxydatifs incités par $\text{OH}^\bullet$ peuvent être générées (Hartmann et Niess, 2000 ; Cadet et al., 2002) :

- l'attaque directe des bases puriques et pyrimidiques engendre un grand nombre de bases modifiées, particulièrement la guanine qui est transformée en 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine (8-OHdG) ;
- la formation d'un site abasique non fonctionnel suite à l'attaque de la liaison entre la base et le désoxyribose ;
- l'oxydation du désoxyribose provoque une coupure de chaîne simple brin ;
- l'agression radicalaire des protéines (histones), qui sont très nombreuses à entrer en contact avec l'ADN pour le protéger ou pour le lire (enzymes et facteurs de la réplication ou de la transcription), entraîne des pontages des protéines ;
- la création d'adduits avec des dérivés de la peroxydation lipidique, tel que le malonalaldéhyde-guanine.

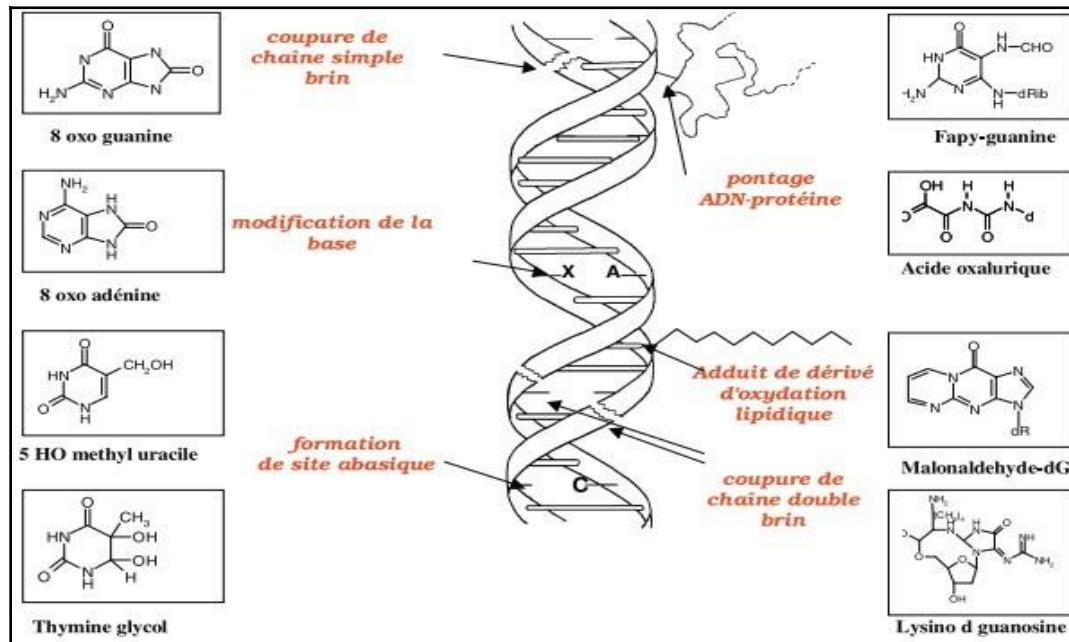


Figure 7 : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (Favier, 2003)

Ces altérations du matériel génétique représentent la première étape impliquée dans la mutagenèse, la carcinogenèse et le vieillissement (Favier, 2003 ; Valko et al., 2007).

6. Antioxydants

Pour se protéger contre toute production excessive en espèces radicalaires, notre organisme est équipé d'un système complexe de défense antioxydante, localisé dans les compartiments intra et extracellulaire (Pincemail et al., 2002 ; Berger, 2006).

6.1. Définition

Un anti-oxydant est une substance qui, à faible concentration, prévient ou retarde significativement l'oxydation d'un substrat (Halliwell et al. 1990). Ils ont pour rôle d'empêcher la formation de radicaux libres, de permettre leur élimination ou bien de réparer les dégâts causés par les radicaux libres.

Cette définition fonctionnelle s'applique à un grand nombre de substances, comprenant des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques, mais aussi aux petites molécules hydro- ou liposolubles (Delattre et al., 2005). Cette grande variété physico-chimique autorise la présence d'antioxydants dans tous organismes, qu'ils soient intracellulaire, membranaires ou extracellulaires (Cano et al., 2006).

6.2. Mode d'action

Indépendamment de leur localisation, les antioxydants peuvent agir à deux niveaux : en prévenant la formation de radicaux libres oxygénés ou en épurant les radicaux libres oxygénés. (Penna et al., 2009). En fait, en fonction de leur mécanisme d'action on distingue des antioxydants inhibiteurs des radicaux libres, décomposeurs des peroxydes, désactivateurs des ions métalliques, ou des piègeurs d'oxygènes (Dziedzak, 1986). En complément de ces mécanismes, l'organisme est en outre capable de réparer ou d'éliminer les molécules endommagées par l'attaque radicalaire (Penna et al., 2009).

6.3. Les systèmes de défense antioxydants

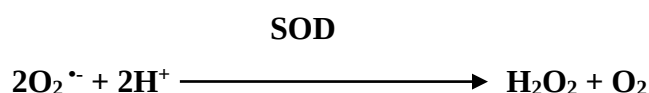
Les systèmes antioxydants présents dans l'organisme sont, soit d'origine endogène, soit exogène. On distingue également les antioxydants enzymatiques des antioxydants non enzymatiques (Niki, 2010). Les antioxydants peuvent donc être produits de façon endogène ou provenir de sources exogènes, comme l'alimentation ou les suppléments antioxydants (Vertuani et al., 2004) :

6.3.1. Les systèmes antioxydants enzymatiques

Les enzymes existent à l'état endogène et permettent de protéger les cellules contre les radicaux libres produits de manière physiologique au cours du métabolisme cellulaire normal. Les principaux systèmes enzymatiques comprennent les superoxydes dismutases (SOD), la catalase (CAT) et plusieurs formes de glutathion peroxydases (GSH-PX) (Jacob et al., 2006 ; Garrel et al., 2007 ; Menon et Goswami, 2007). Ces enzymes ont une action complémentaire (fig.8) sur la cascade radicalaire au niveau de l' $O_2^{\cdot-}$ et du H_2O_2 , conduisant finalement à la formation de l'eau et de l'oxygène moléculaire (Lehucher-Michel et al., 2001).

- **La Superoxyde dismutase (SOD)**

La superoxyde dismutase est l'un des antioxydants enzymatiques intracellulaires les plus efficaces (Rahman, 2007). La SOD convertit le superoxyde en peroxyde d'hydrogène et oxygène moléculaire selon la réaction suivante (Matès, 2000) :



Les superoxydes dismutases sont des métallo enzymes retrouvées dans toutes les cellules animales ou végétales. Le mécanisme réactionnel est catalysé par un métal situé au cœur de l'enzyme dont la nature distinguera un type précis (Chandel et Budinger, 2007). Il existe, en effet, trois types de SOD chez l'homme notamment : la SOD à cuivre-zinc présent dans le cytoplasme (Cu-ZnSOD), la SOD à manganèse (Mn-SOD) présent dans les mitochondries, et une SOD extracellulaire c'est une SOD à cuivre-zinc (Cu/Zn-SOD) (Zelko et al, 2002).

- **La Catalase (CAT)**

La catalase une enzyme hémunique capable de transformer par dismutation le peroxyde d'hydrogène (généralement produit par les SOD) en eau et oxygène moléculaire (Bonnetfont-Rousselot et al., 2003) :



La catalase est essentiellement présente dans les peroxysomes, mais aussi dans les mitochondries et dans les érythrocytes (Deaton et Marlin, 2003). Elle a un rôle essentiel dans l'acquisition de la tolérance au stress oxydatif et dans la réponse adaptative des cellules (Góth et

al., 2004), ou' elle joue un rôle significatif en permettant d'éliminer l'excès de peroxyde d'hydrogène afin que la réaction de Fenton ne puisse s'amplifier (Cantin, 1999). Ainsi, divers états pathologiques et anomalies sont associés à la carence ou à la mutation de cette enzyme (Góth et al., 2004).

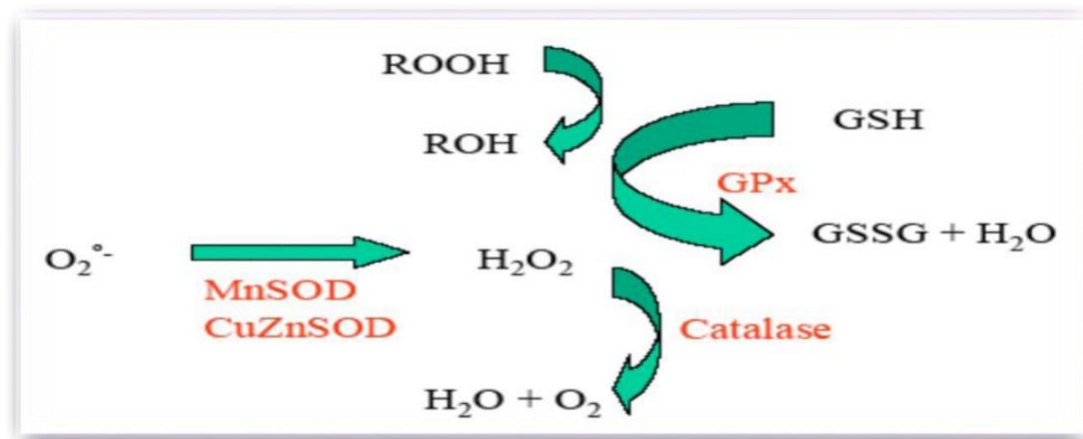
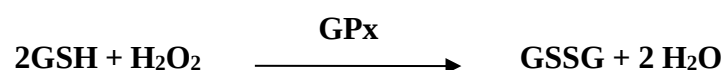


Figure 8 : Représentation schématisée des mécanismes de défenses enzymatiques antioxydantes (Descamps, 2004)

- **La Glutathion peroxydase (GPx) et reductase (GR)**

La glutathion peroxydase ou GPx est une enzyme tétramérique permettant également la décomposition du H_2O_2 . Elle agit plus lentement que la catalase mais elle a une meilleure affinité pour le H_2O_2 que cette dernière. La GPx est donc essentielle à la décomposition du H_2O_2 produit de manière continue et à des niveaux physiologiques dans la cellule.

Les GPx sont des enzymes sélénium-dépendantes ou sélénium-indépendantes et sont soit cytosoliques, comme c'est le cas de la première GPx identifiée (Mills, 1957), soit extracellulaires. Les GPx permettent la décomposition de H_2O_2 par l'oxydation de son co-substrat le glutathion réduit (GSH) en glutathion oxydé (GSSG) qui sera réduit par la suite par l'action de la glutathion réductase.



La glutathion réductase ou GR n'est pas une enzyme antioxydante à proprement parler dans le sens où elle n'a pas d'action directe sur les ROS. En revanche, elle a un rôle très important dans la réduction du glutathion, puissant antioxydant et co-substrat de la GPx.

En effet, le fonctionnement de la GPx nécessite un flux de glutathion recyclé par la coopération de plusieurs enzymes dont la glutathion réductase (GR) qui réduit le glutathion oxydé en consommant du NADPH, lui-même régénéré grâce à la glucose 6 phosphate deshydrogénase (G6PDH) alimentée par le shunt des pentoses phosphates (fig.6) (Mate et al., 1999).

Les GPx permettent aussi la détoxification des cellules de certains hydroperoxydes (ROOH) qui sont les ROOH des esters de cholestérol, des phospholipides des membranes cellulaires, des lipoprotéines et de l'ADN (Delattre et al., 2005 ; Schrader et Fahimi, 2006 ; Valko et al., 2007). Ces hydroperoxydes vont alors se transformer en alcools (ROH) selon la réaction suivante (Halliwell et Gutteridge, 2008) :



6.3.2. Les systèmes antioxydants non enzymatiques

Dans ce groupe d'antioxydants on peut distinguer deux types : les antioxydants endogènes et les antioxydants exogènes (Ribeiro et al., 2001) :

6.3.2.1. Antioxydants non enzymatiques endogènes

Ce groupe d'antioxydants renferme de nombreuses molécules endogènes synthétisées par les cellules :

- **Le Glutathion (GSH)**

Le glutathion est un tripeptide (acide glutamique-cystéine-glycine). Il est le thiol (-SH) majoritaire au niveau intracellulaire (l'albumine étant son équivalent plasmatique) où il est présent sous forme essentiellement réduite (GSH). Dans des conditions physiologiques, sa forme oxydée (GSSG) est en concentration très faible (fig.9) :

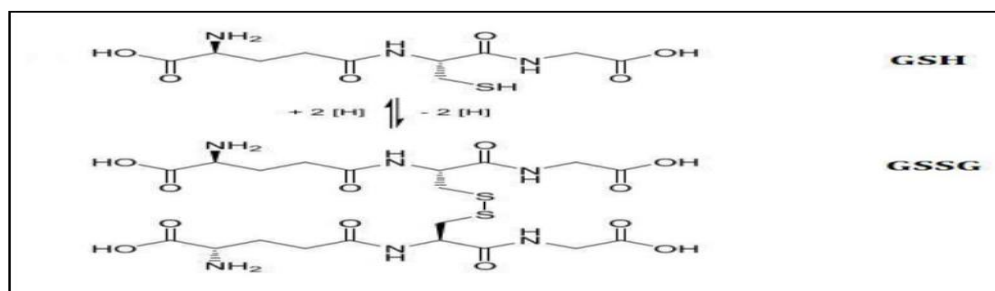


Figure 9 : État d'oxydation du glutathion (Raman et Berry, 2011)

Au cœur des défenses antioxydantes, le glutathion (GSH) et les thiols en général, sont d'excellents réducteurs, donneurs d'hydrogène et de puissants piègeurs de radicaux, réagissant directement avec le peroxyde d'hydrogène, le radical superoxyde, le radical hydroxyle (Pay Yu, 1994) et le monoxyde d'azote (Folkes et Wardman, 2004). Les autres propriétés antioxydantes du GSH sont nombreuses : cofacteur de la GPx, chélateur des métaux de transition, régénérateur final des vitamines E et C, à partir de leur forme radicalaire (Haleng, 2007).

Le rapport glutathion réduit/glutathion oxydé (GSH/GSSG) est souvent utilisé comme un marqueur du stress oxydant car, plus le flux d'H₂O₂ est important, plus le glutathion réduit est consommé et le glutathion oxydé augmenté (Ji et al., 1992).

- ***L'Acide urique***

L'acide urique (AU) comme produit final du métabolisme des purines, augmente dans le plasma lors d'efforts physiques intenses, ou lors d'une exposition à l'hypoxie (Baillie et al., 2007). Il a été proposé comme un des meilleurs antioxydants du plasma in vivo, où il pourrait contribuer à 35-60 % de la capacité antioxydante totale (Waring et al., 2003 ; Finaud et al., 2006 ; Johnson et al., 2009).

Au début des années 80, Ames et al ont proposé que l'AU puisse avoir une signification biologique en tant qu'antioxydant et ont montré, par des expériences in vitro, qu'il est un puissant capteur de radicaux peroxyde (RO₂•), de radicaux hydroxyle (OH•) et d'oxygène singulet (¹O₂). Il est également un neutralisant puissant de l'ozone, de l'acide hypochloreux et du radical superoxyde (Sekli-belaidi, 2011 ; Mimouni, 2020). Après réaction avec les ERO et d'autres agents oxydants, l'acide urique peut être oxydé en différents produits dont le prédominant est l'allantoïne (Hellsten et al., 2001), puis est régénéré par la vitamine C (Vasconcelos et al., 2007).

- ***La bilirubine***

La bilirubine est un produit terminal de la dégradation de l'hème et résulte essentiellement du catabolisme de l'hémoglobine par les cellules réticuloendothéliales. Elle est fortement liée aux protéines et lipoprotéines plasmatiques et potentialise la défense antioxydante sanguine (notamment avec l'albumine) (Halliwell et Gutteridge, 2008).

Ce composé liposoluble est capable de piéger les radicaux peroxyde, l'oxygène singulet et le radical hydroxyle, protégeant ainsi l'albumine et les acides gras liés à l'albumine des attaques

radicalaires (Algeciras-Schimmich et al., 2007). Elle trouve donc toute son expression dans la protection des membranes cellulaires contre la peroxydation lipidique (notamment des cellules sanguines) et des protéines plasmatiques (Paredi et al., 2002).

- **La Coenzyme Q10**

La coenzyme Q, également connu sous le nom Ubiquinone (UQ), synthétisé dans les cellules du corps où peut également être obtenu à partir de l'alimentation est un puissant antioxydant qui neutralise les EROs et protège la muqueuse interne de la lymphe, des vaisseaux sanguins et de l'endothélium (Quinzii et al., 2007 ; Motohashi et al., 2017).

6.3.2.2. Antioxydants non enzymatiques exogènes

En outre, le système antioxydant du corps humain comprend des molécules exogènes, c'est-à-dire apportées par l'alimentation, telle que la vitamine E, les caroténoïdes (vitamine A), la vitamine C (acide ascorbique), les polyphénols et autres phytonutriments.

- **La Vitamine E**

Les vitamines sont des substances qui proviennent de notre alimentation et qui jouent un rôle important dans le renforcement des systèmes antioxydants endogènes (Pham-Huy et al., 2008).

La vitamine E (alpha-tocophérol) est un composé liposoluble (fig.10), connu par sa haute capacité antioxydante. Elle agit in vivo et in vitro en captant les espèces radicalaires, formant un radical non toxique et régénérable par d'autres antioxydants (Pham-Huy et al., 2008 ; Azzi, 2007).

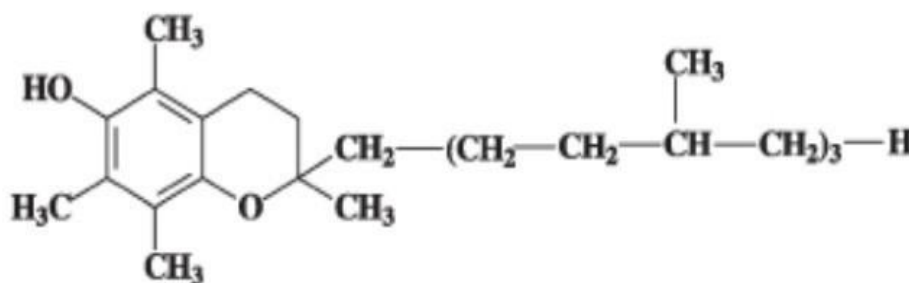


Figure 10 : Structure chimique de Vitamine E (alpha-tocophérol) (Flora et al., 2008)

Le caractère hydrophobe de la vitamine E lui permet de s'insérer au sein des acides gras de la membrane cellulaire et des lipoprotéines, où elle joue un rôle protecteur en empêchant la propagation de la peroxydation lipidique (elle capte le radical lipidique peroxyde $\text{LOO}^\bullet$) induite par le stress oxydant (Khalil, 2002 ; Vertuani, 2004).

La régénération de l'alpha tocophérol se fait selon 2 voies : soit via la vitamine C, soit en mettant en jeu la tocophéryle réductase qui en présence de GSH redonne de l' α -tocophérol (Brigelius-Flohe et al., 1999).

- **La Vitamine C**

La vitamine C ou acide L-ascorbique est hydrosoluble (fig.11). Elle joue un rôle de prévention de l'oxydation dans le plasma et les fluides extracellulaires, dont elle est considérée comme le plus important antioxydant (Delattre et al., 2005). Son action est directe et indirecte, elle agit directement sur les ERO (superoxydes, hydroxyle, oxygène singulet, radicaux lipidiques) et indirectement par son action de régénération de la vitamine E et du GSH.

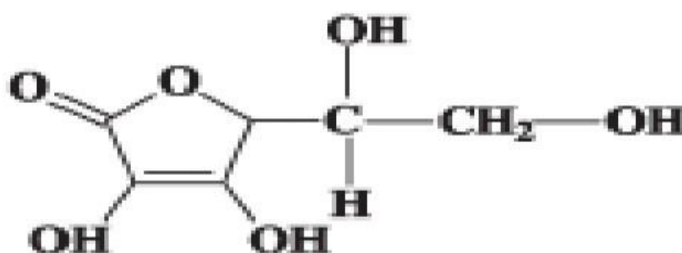


Figure 11 : Structure chimique de Vitamine C (Flora et al., 2008)

L'organisation spatiale de la vitamine C lui permet de se lier à la phase aqueuse de la vitamine E oxydée dans la membrane cellulaire, et de rapidement lui céder son électron. Après avoir cédé son électron, la vitamine C forme un radical très peu réactif, qui sera ensuite reconverti en vitamine C par une enzyme réductase, qui utilise du GSH (Duarte et Jones, 2007 ; Mac Laren, 2007 ; Fisher- Wellman et Bloomer, 2009).

- **Les caroténoïdes**

Les caroténoïdes sont notamment connus pour être des pigments rouges et oranges de nombreux fruits et légumes. Parmi les 600 caroténoïdes identifiés, 50 d'entre eux sont reconnus pour être des précurseurs de la vitamine A, le plus connu étant le B-carotène (fig.12).

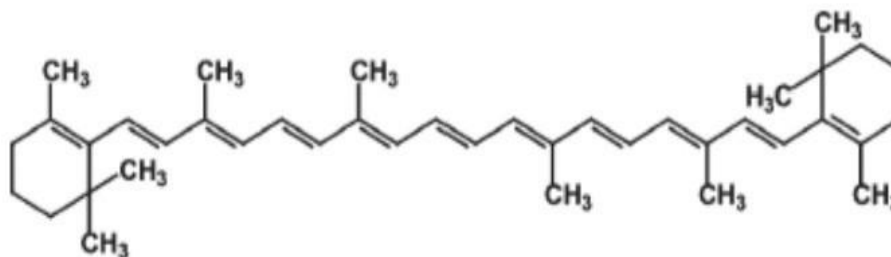


Figure 12 : Structure chimique du β -carotène (Flora et al., 2008)

L'activité antioxydante est connue pour être l'une des propriétés biologiques les plus importantes des caroténoïdes (Polyakov et al, 2006), elle résulte de la capacité de la double liaison conjuguée à délocaliser les électrons non appariés (Rahman, 2007 ; Van Stijn et al., 2008). Les caroténoïdes sont des éboueurs éminents de l'oxygène singulet et des radicaux peroxydes (Deaton et Marlin, 2003).

- ***Les polyphénols***

Les polyphénols constituent une famille de molécules très largement répandues dans le règne végétal. On les trouve dans les plantes, depuis les racines jusqu'aux fruits. Les polyphénols sont des métabolites secondaires, ce qui signifie qu'ils n'exercent pas de fonctions directes au niveau des activités fondamentales de l'organisme végétal, comme la croissance, ou la production (Yusuf, 2006). Les polyphénols comprennent une multitude de structures chimiques, à partir de molécules simples comme les acides phénoliques, aux composés hautement polymérisés, tels que les tannins condensés. La famille la plus abondante de polyphénols présents dans l'alimentation humaine, est les flavonoïdes (Galleano et al, 2010).

Les flavonoïdes sont des piègeurs efficaces des radicaux libres les plus pro-oxydants, particulièrement impliqués dans la peroxydation lipidique. De plus, ils ont une activité chélatrice des métaux tels que cuivre et fer, qui, à l'état libre, peuvent être à l'origine de la production de radicaux libres par les réactions de Fenton et d'Haber-Weiss (Puppo, 1992).

7. Les maladies liées au stress oxydant

Le stress oxydant est impliqué dans de très nombreuses maladies comme facteur déclenchant ou associé à des complications de l'évolution (Favier, 2003). La multiplicité des conséquences médicales de ce stress oxydant vient du fait que de nombreux organes ou tissus peuvent devenir la cible d'un stress oxydant (Bonnefont-Rousselot et al., 2001 ; sohal et al., 2002 ; Delattre et al., 2005).

De nombreuses pathologies (fig.11), à savoir les maladies neurologiques, les cancers, les processus inflammatoires ou encore le vieillissement accéléré, sont associées au stress oxydant. Ce dernier est aussi un des facteurs potentialisant l'apparition de maladies plurifactorielles tels le diabète, la maladie d'Alzheimer, les rhumatismes et les maladies cardiovasculaire (Zhang et Jope, 1999 ; Favier, 2003).

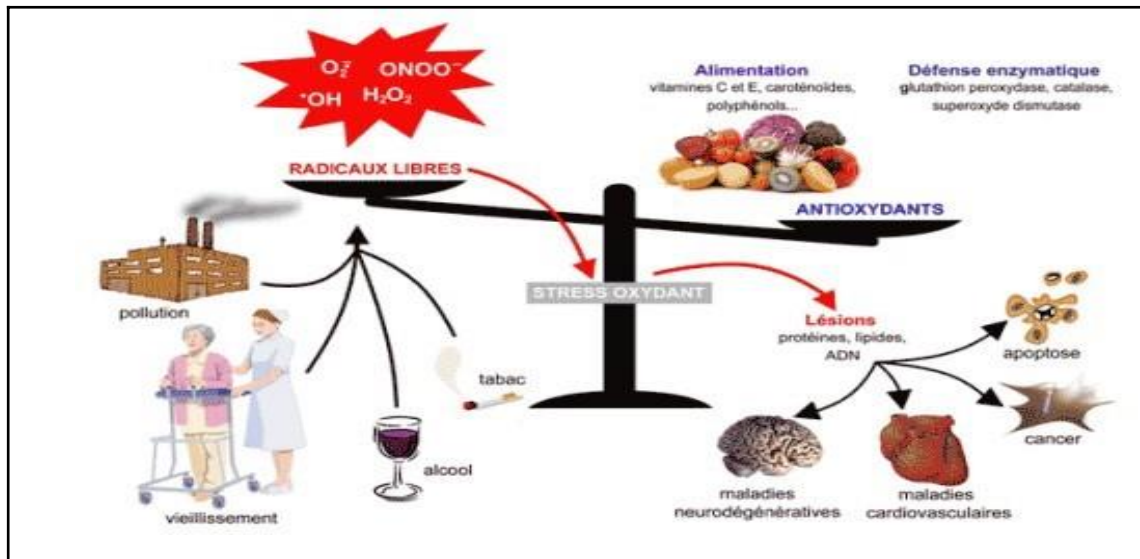


Figure 13 : Différents pathologies associées au stress oxydant (Morandat et al., 2013)

La plupart des maladies induites par le stress oxydant apparaissent avec l'âge car le vieillissement diminue les défenses antioxydantes et augmente la production mitochondriale de radicaux. L'augmentation de l'apport nutritionnel en antioxydant visera donc essentiellement à prévenir ces maladies, de même, une consommation régulière en antioxydant pourrait avoir un effet bénéfique, mais essentiellement préventif (Favier, 2003).

CHAPITRE II.

PLANTES MÉDICINALES

II. Plantes médicinales en tant qu'antioxydants

Comme nous l'avons décrit, le stress oxydant peut être induit par un dysfonctionnement des défenses antioxydantes et/ou une surproduction d'EROs. L'apport d'antioxydants dans notre alimentation est susceptible d'améliorer le niveau des défenses antioxydantes et par conséquent de prévenir l'apparition des pathologies associées au stress oxydant. A ce titre, l'utilisation des plantes aux vertus antioxydantes a été particulièrement étudiée.

1. Généralités sur les plantes médicinales

On appelle plante médicinale toute plante renfermant un ou plusieurs principes actifs capables de prévenir, soulager ou guérir des maladies (Schauenberg et Paris, 2006). L'histoire des plantes médicinales est associée à l'évolution des civilisations. Dans toutes les régions du monde, l'histoire des peuples montre que ces plantes ont toujours occupé une place importante en médecine (Sanago, 2006).

En fait, la médecine par les plantes, dite phytothérapie, est très ancienne et s'est maintenue depuis sous la forme de pratiques populaires. Les connaissances nouvelles sur la fonction de l'organisme, les récentes découvertes sur les substances contenues dans les plantes et leur valeur thérapeutique ont revalorisé et renouvelé l'antique médecine par les plantes. Il existe sur la terre 380 mille variétés de plantes dont à peine 5% ont été plus ou moins étudiées, c'est-à-dire qu'il reste un champ quasi inépuisable à la phytothérapie (Millogo et al, 2005). Elles sont utilisées de différentes manières, décoction, macération et infusion. Une ou plusieurs de leurs parties peuvent être utilisées, racine ; feuille, fleur (Dutertre, 2011).

1.1. Principes actifs des plantes médicinales

L'action et l'efficacité des plantes médicinales proviennent de leurs composés chimiques (métabolites primaires ou secondaires) ou de la synergie entre les différents composés présents (Sanago, 2006).

Les principes actifs (sont aussi appelés dans le jargon de la phytothérapie métabolites secondaires) d'une plante médicinale sont donc les composants biochimiques naturellement présents dans une plante. Ils lui confèrent son activité thérapeutique. Les principes actifs se trouvent dans toutes les parties de la plante, mais de manière inégale et ils n'ont pas les mêmes propriétés (Benamor, 2008).

1.2. Les métabolites secondaires

Une des originalités majeures des végétaux réside dans leur capacité à produire des substances naturelles très diversifiées. En effet, à côté des métabolites primaires classiques, glucides, protéides, lipides, ils accumulent des métabolites secondaires dont la fonction physiologique n'est pas toujours évidente, mais qui représentent une source importante de molécules utilisables par l'homme dans des domaines aussi différents que la pharmacologie ou l'agroalimentaire (Macheix et al., 2005).

1.2.1. Classification

Actuellement, plus de 100000 métabolites secondaires ont été identifiées. Ils appartiennent à trois classes principales qui sont : les terpènes (un groupe des lipides), les alcaloïdes (dérivés d'acides aminés), et les composés phénoliques (dérivés de glucides) (Benamor, 2008). Chacune de ces classes renferme une très grande diversité de composés qui possèdent une très large gamme d'activités en biologie humaine (Mansour, 2009).

1.2.1.1. Les terpènes

Les terpènes sont des hydrocarbures naturels de structure cyclique ou de chaîne ouverte, largement répandus dans le règne végétal, provenant de la voie de l'acide mévalonique (Bhat et al., 2005). Leur particularité structurale est la présence dans leur squelette d'unité isoprénique (fig.14) à 5 atomes de carbone (C_5H_8) dérivées du 2-méthylbutadiène (Bakkali et al., 2008).

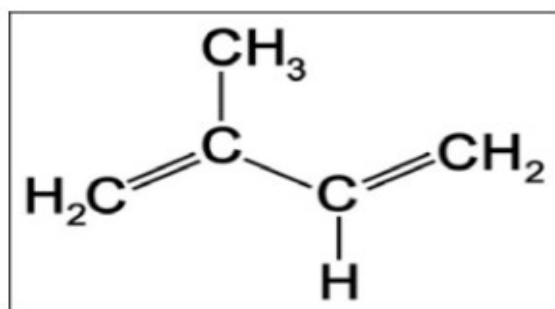


Figure 14 : Structure de l'unité isoprénique (C_5H_8) (Solène, 2012)

Selon Hernandez-ocha (2005), les terpènes sont subdivisés selon le nombre d'entités isoprènes en :

- Monoterpènes : formés de deux isoprènes ($C_{10}H_{16}$).
- Sesquiterpènes : formés de trois isoprènes ($C_{15}H_{24}$).
- Diterpènes : formés de quatre isoprènes ($C_{20}H_{32}$).

- Tétraterpènes : formés de huit isoprènes qui conduisent aux caroténoïdes.
- Polyterpènes : formés de $(C_5H_8)_n$, ou, $(n \text{ de } 9 \text{ à } 30)$.

La famille des terpènes comprend des hormones (Gibbérellines et acide abscissique), des pigments caroténoïdes (carotène et xanthophylle), des stérols (ergostérol, sitostérol, cholestérol), des dérivés de stérols (hétérosides digitaliques), le latex (qui est à la base du caoutchouc naturel) ainsi qu'une grande partie des huiles essentielles qui confèrent aux plantes leur parfum ou leur goût (Hopkins, 2003).

1.2.1.2. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont un groupe de composés azotés, hétérocycliques et doué de propriétés physiologiques prononcées même à faible dose (Zenk et Juenger, 2007). Ils doivent leur activité pharmacologique au groupe aminé qu'ils contiennent en permanence (Sebai et al., 2012).

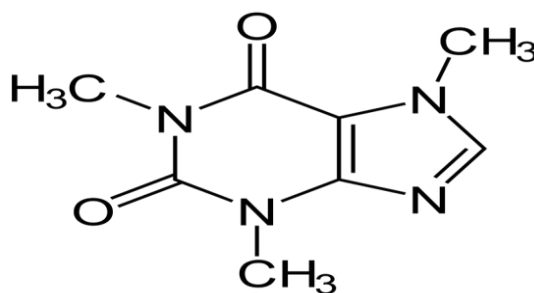


Figure 15 : Structure d'alcaloïde (Sebai et al., 2012)

Les alcaloïdes constituent l'un des plus grands groupes de près de 10000 à 12000 structures (Stöckigt et al., 2002). Parmi les nombreux systèmes proposés pour la classification des alcaloïdes, on peut citer, selon leur biogénèse et la position de l'azote, celui qui regroupe les alcaloïdes en trois classes. On distingue généralement (Dehak, 2013 ; Beddou, 2015) :

✓ Les alcaloïdes vrais

Les alcaloïdes vrais (fig.16) représentent le plus grand nombre d'alcaloïdes qui sont toxiques et disposent d'un large spectre d'activités biologiques. Ils dérivent d'acides aminés et comportent un atome d'azote dans un système hétérocyclique. Ils sont présents dans les plantes, soit sous forme libre, soit sous forme de sel, soit comme N-Oxyde (Tadeusz, 2007).

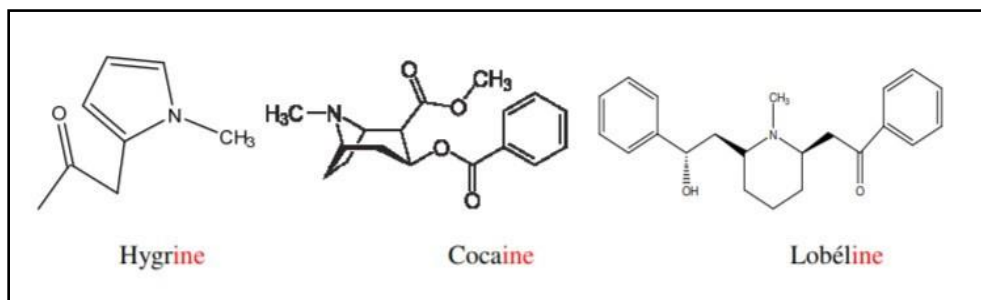


Figure 16 : Structure de quelques alcaloïdes vrais (Tadeusz, 2007)

✓ Les pseudo-alcaloïdes

Ce sont des composés dont le squelette carboné de base ne dérive pas d'acide aminé. Il s'agit d'alcaloïdes aromatiques qui sont, dans la majorité des cas, des isoterpénoides comme la capsaïcine. La caféine et la noréphédrine sont aussi des pseudoalcaloïdes (fig.17) :

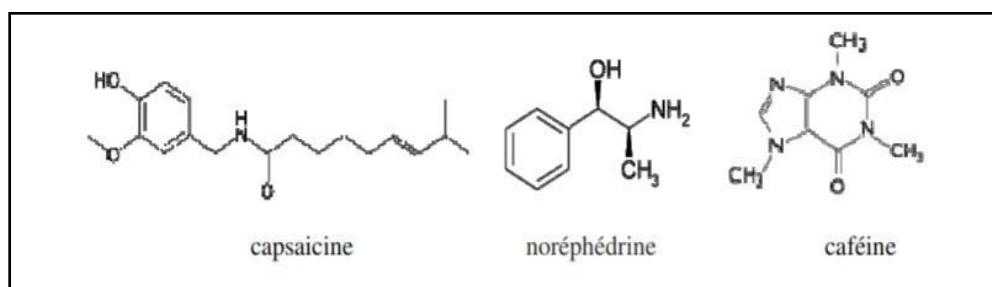


Figure 17 : Structures de quelques pseudo-alcaloides (Tadeusz, 2007)

✓ Les proto-alcaloïdes

Ce sont des amines simples (fig.18) qui dérivent d'acides aminés mais pour lesquels l'azote est en dehors des structures cycliques (exemple : la colchicine), certains s'associent à des résidus terpéniques, exemple : alcaloïdes indoliques monoterpéniques (utilisés contre le cancer) (Tadeusz, 2007).

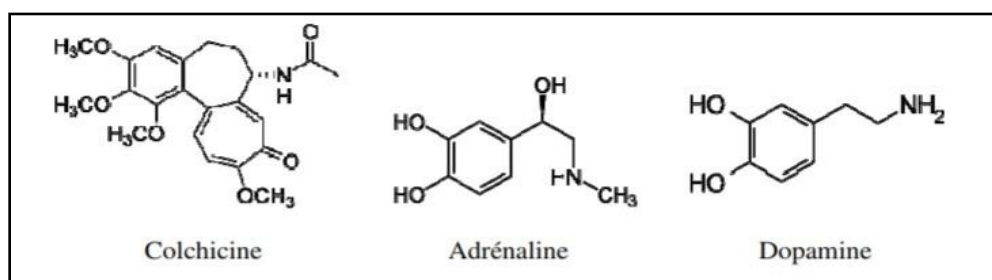


Figure 18 : Exemple des proto-alcaloides (Tadeusz, 2007)

1.2.1.3. Les composés phénoliques (Polyphénols)

Les polyphénols ou « Composés phénoliques » regroupent un vaste ensemble de plus de 8000 molécules (Bahorun, 1997 ; Garcia-Salas et al., 2010). L'élément structural fondamental qui les caractérise est la présence d'au moins un noyau phénolique à 6 carbones (fig.19), auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle (OH) libre ou engagé dans une autre fonction : éther, ester ou hétéroside (Bruneton, 1999).

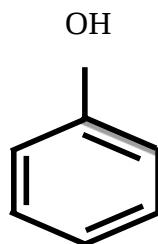


Figure 19 : Structure du noyau phénol (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006)

Il est possible de classer les polyphénols selon le nombre de cycles phénoliques qu'ils contiennent et selon les éléments structuraux qui lient différents cycles entre eux. Ainsi, on distingue quatre grands groupes de polyphénols : les flavonoïdes, les acides phénoliques, les stilbènes et les lignanes (Manach et al., 2004).

- **Les Flavonoïdes**

Les flavonoïdes (fig.20) possèdent un squelette de base à quinze atomes de carbone, constitués de deux noyaux aromatiques et d'une chaîne de 3 atomes de carbone cyclique ou ouverte (chalcones et aurones), formant une structure C6-C3-C6 (Ghedira, 2005). Ce sont les composés les plus abondants parmi tous les composés phénoliques. Ils interviennent dans la pigmentation des fleurs et dans les processus de défense contre le rayonnement UV, les herbivores et les attaques microbiennes (Crozier, 2003).

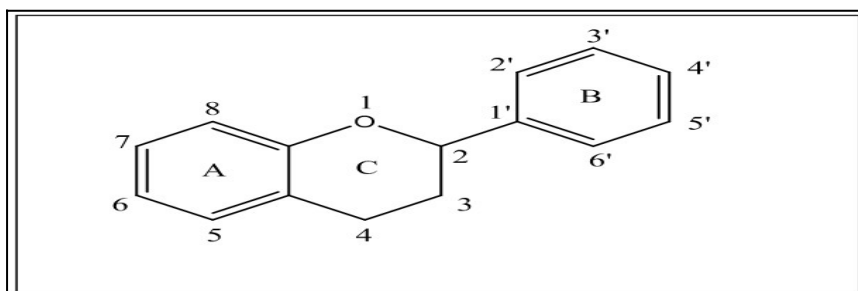


Figure 20 : Structure de base de flavonoïdes (Lhuillier-Chaigneau, 2007)

Il existe plusieurs classes de flavonoïdes, dont les principales sont les flavones, les flavonols, les flavan-3-ols, les isoflavones, les flavanones et les anthocyanidines. La structure de base de ces différents flavonoïdes peut subir de nombreuses substitutions, les groupements hydroxyles étant généralement en positions 3, 5, 4' et 7. Ces substances existent généralement sous forme de glycosides (Chira et al., 2008).

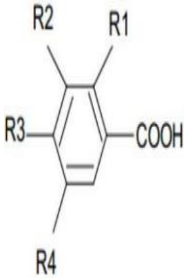
- **Les acides phénoliques**

Le terme d'acide phénolique peut s'appliquer à tous les composés possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique, on distingue :

- ✓ **Acides hydroxybenzoïques**

Les acides hydroxybenzoïques sont des dérivés de l'acide benzoïque et ont une structure générale de base de type (C6-C1). Ces molécules existent souvent sous forme d'esters ou de glycosides. Les acides hydroxybenzoïques les plus abondants sont répertoriés dans le tableau 2 (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006).

Tableau 2 : Principaux acides hydroxybenzoïques (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006) :

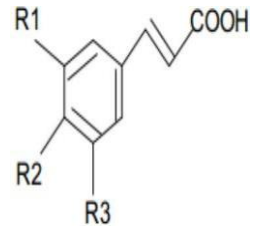
R1	R2	R3	R4	Acides phénoliques	
H	H	H	H	Acide benzoïque	
H	H	OH	H	Acide phydroxy benzoïque	
H	OH	OH	H	Acide protocatechique	
H	OCH ₃	OH	H	Acide vanillique	
H	OH	OH	OH	Acide gallique	
H	OCH ₃	OH	OCH ₃	Acide syringique	
OH	H	H	H	Acide salicylique	
OH	H	H	OH	Acide gentisique	

- ✓ **Acides hydroxycinnamiques**

Dérivent de l'acide cinnamique et ont une structure générale de base de type (C6-C3), les acides hydroxycinnamiques (tab.3) existent souvent sous forme combinée avec des molécules organiques comme l'acide chlorogénique (ester d'acides hydroxycinnamiques : acide caféique avec l'acide quinique, pour former des mono-esters comme l'acide caféylquinique (ACQ) ex. les acides chlorogéniques : 3-ACQ, 5-ACQ, suivant que la liaison se fait en position 3 ou 5 sur les hydroxyles de l'acide quinique).

On rencontre aussi des composés formés de plusieurs acides hydroxycinnamiques conjugués avec un acide quinique, comme l'acide 3,5-O-dicaféylquinique. Les degrés d'hydroxylation et de méthylation du cycle benzénique conduisent une réactivité chimique importante de ces molécules (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006).

Tableau 3 : Principaux acides hydroxycinnamiques (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006) :

R1	R2	R3	Acides phénoliques	
H	H	H	Acide cinnamique	
H	OH	H	Acide p-coumarique	
OH	OH	H	Acide caféique	
OCH ₃	OH	H	Acide férulique	
OCH ₃	OH	OCH ₃	Acide sinapique	

• Les stilbènes

Les stilbènes sont des composés phénoliques contenant au minimum deux noyaux aromatiques reliés par un double liaison, formant un système conjugué (fig.21). Ces composés sont en très petite quantité dans notre alimentation, le plus connu d'entre eux est le resvératrol (Kundu et Surh, 2008).

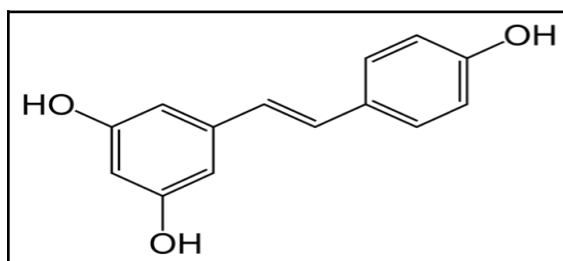


Figure 21 : Structure d'un stilbène, le resvératrol (Harmatha et al., 2011)

• Les lignanes

Les lignanes constituent une classe importante de métabolites secondaire dans le règne végétal. Ce sont des composés dont le squelette résulte de l'établissement d'une liaison entre les carbones β des chaînes latérales de deux unités dérivées du phénylpropane (fig.22). Bien qu'ils entrent dans la composition de certaines graines, céréales, fruits et autres légumes, ils sont environ 1000 fois plus concentrés dans les graines de lins (El Gharas, 2009).

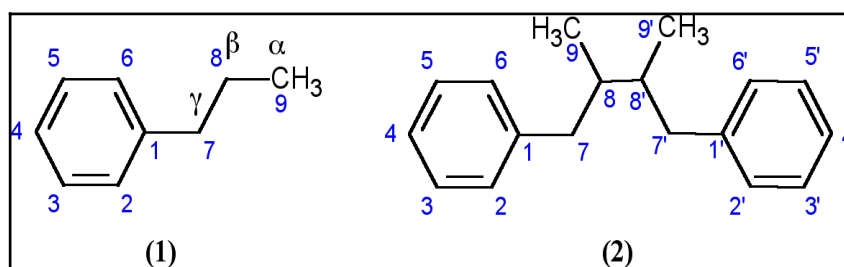


Figure 22 : Structure et numérotation des atomes de carbone du phénylpropane (1) et des lignanes (2) (liaison β - β' ou 8,8') (Sainvitu et al., 2011)

1.3. Activité biologiques des plantes médicinales

Les plantes médicinales ont présenté à travers plusieurs études des activités biologiques très intéressantes (tab.4) ; anti-inflammatoire (Elion Itou et al., 2017), antimicrobienne (Etobo et al., 2017), antiasthmatique (Dabé et al., 2017) et antioxydante (Bettaieb Rebey et al., 2017).

Tableau 4 : Quelques plantes médicinales et leurs usages (Donath et al., 2000) :

Plante	Nom scientifique	Effet thérapeutique
Menthe poivrée	<i>Mentha x piperita.. L</i>	- Anesthésiant (Santoro et al., 2011 ; Scopel et al., 2014).
Clou de girofle	<i>Syzygium aromaticum</i>	
Frêne	<i>Fraxinus excelsior</i>	- Anti-inflammatoire et Anti-rhumatologique (Woodhead et al., 1998 ; Garcia et al., 2011).
Prêle des champs	<i>Equisetum arvense</i>	
Géglisse	<i>Glycyrriza glabra</i>	- Diurétiques (Steven et al., 1997).
Galga	<i>Galga officinalis</i>	
Genivère	<i>Juniperus communis.L</i>	- Antiseptique (Bailen et al., 2013 ; Pirbalouti et al., 2013).
Ail	<i>Allium sativum</i>	
Lavande	<i>Lavendula officinalis</i>	
Thym commun	<i>Thymus vulgaris</i>	- Anticancéreux (Ferreira et al., 2013 ; John et al., 2014).
Curcuma	<i>Curcuma longa</i>	
If commun	<i>Taxus baccata</i>	

1.3.1. Activité anti-inflammatoire

Les études sur les composés phénoliques issus de plantes utilisées traditionnellement restent encore très répandues (Conforti et al., 2008). Nombreuses d'entre-elles ont prouvé que les flavonoïdes déploient leurs activités pharmacologiques, notamment anti-inflammatoires, par l'inhibition d'importantes enzymes de régulation.

En effet, certains flavonoïdes sont de puissants inhibiteurs de la production des prostaglandines et de très actives molécules pro-inflammatoires. Cet effet serait dû à la réduction du métabolisme de l'acide arachidonique par l'inhibition de la lipooxygénase, de la cyclooxygénase et de la phospholipase A2. Certaines kinases (Protéine Kinase C, la Phosphoinositol 3-kinase et tyrosine kinases) impliquées dans la réponse inflammatoire sont aussi affectées par les flavonoïdes dont le potentiel anti-inflammatoire dépend du profil d'hydroxylation de leurs cycles A et B, et de la présence de la double liaison C2=C3 dans leurs noyaux (Namgoong et al., 1994 ; Kim et al., 1996 ; Manthey et al., 2000).

1.3.2. Activité antimicrobienne

Le mécanisme des effets antimicrobiens des polyphénols est sans doute très complexe. Les composés, appartenant aux acides phénoliques, les plus représentatifs de ces effets sont les acides cinnamiques et caféiques. Ils sont particulièrement efficaces contre de nombreuses souches de bactéries, de champignons et de virus (Cheng et al., 2008). De même, les flavonoïdes agiraient à plusieurs niveaux. Il semblerait que le cycle B joue un rôle important dans l'intercalation avec les acides nucléiques et inhiberait ainsi la synthèse d'ADN et d'ARN (Cushnie et Lamb, 2005).

Les tanins quant à eux, ont la capacité à créer des complexes avec les protéines par des liaisons hydrogènes, des liaisons hydrophobes ou des liaisons covalentes, cela leur permet alors de désactiver les adhésions microbiennes, enzymatiques et les enveloppes cellulaires transportant les protéines des microorganismes (Cowan, 1999).

1.3.3. Activité antiasthmatique

L'effet des polyphénols sur le système immunitaire est complexe, certains d'entre eux réduisent l'activation du complément, diminuant de façon générale la réponse inflammatoire. À doses élevées, ils inhibent les fonctions lymphocytaires, mais, à concentrations plus faibles, ils pourraient agir comme immunostimulants chez les sujets immunodéprimés (Karnouf, 2009).

Les flavonoïdes sont également connus pour leur activité antiasthmatique. En effet, dans la pathologie asthmatique, l'activité immuno-modulatrice des flavonoïdes dépend, d'une part, de leur pouvoir piègeur des radicaux libres et d'autre part, de leur capacité à inhiber la formation de l'histamine. Ainsi, les flavonoïdes inhiberaient les enzymes, telles que l'AMP cyclique phosphodiesterase et l'ATPase Ca^{2++} dépendante, responsables de la libération de l'histamine à partir des mastocytes et des basophiles (Ghedira, 2005).

1.3.4. Activité antioxydante

Les propriétés antioxydantes sont attribuées en partie, à la capacité des polyphénols à piéger directement les radicaux libres, d'inhiber les ions métalliques et les enzymes impliqués dans la production des EOR et de protéger les systèmes de défense antioxydants (Halliwell, 1994).

1.3.4.1. Piégeage direct de radicaux libres

Les composés phénoliques ont des propriétés antioxydantes en raison de leur capacité à piéger les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène, le processus est radicalaire. Ils interfèrent avec l'oxydation des lipides et d'autres molécules par la donation rapide d'un atome d'hydrogène aux radicaux libres selon un mécanisme proposé dès 1976 par Sherwin : l'antioxydant cède formellement un radical hydrogène, qui peut être un transfert d'électrons suivi, plus ou moins rapidement, par un transfert de proton, pour donner un radical intermédiaire (fig.23). Il est stabilisé par ses structures mésomères conjuguées (Portes, 2008).

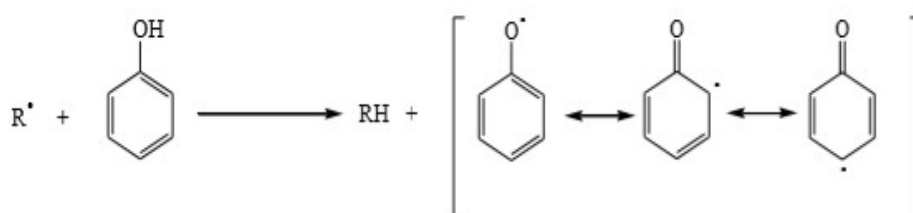
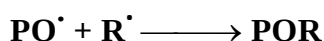


Figure 23 : Mécanisme d'action des antioxydants phénoliques (Boubekri, 2014)

Les radicaux intermédiaires phénoxy ($\text{PO}^{\bullet}$) sont relativement stables en raison de la résonance et donc une nouvelle réaction en chaîne n'est pas facile à initié (Dai et al., 2010). Par ailleurs, ils peuvent agir avec d'autres radicaux libres selon la réaction :



Les flavonoïdes en général et les flavan-3-ols en particulier sont de bons piégeurs des radicaux libres (fig.24). A cause la présence de 3',4'-dihydroxy et la présence du groupe o-dihydroxy (structure des catéchol) sur le noyau aromatique B ; ils possèdent la propriété de donneur d'électrons. En outre, la présence du 3-OH du cycle C est également bénéfique pour L'activité antioxydante des flavonoïdes. La présence de la double liaison C2-C3 conjuguée avec le groupe 4-céto est responsable de la délocalisation des électrons du noyau B, ce qui améliore encore l'activité antiradicalaire (Amić et al., 2003 ; Khazai et al., 2011).

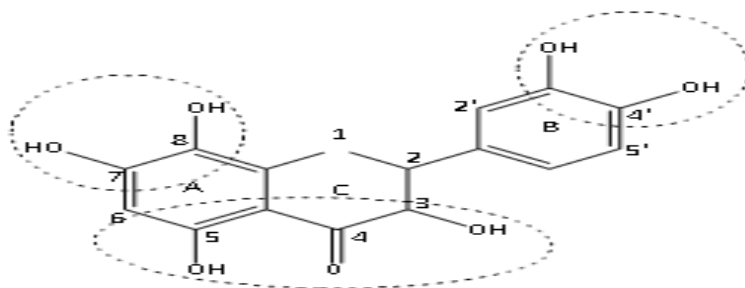


Figure 24 : Les caractéristiques structurales des flavonoïdes avec une activité de piégeage des radicaux libres élevée (Boubekri, 2014)

1.3.4.2. Chélation des ions métalliques

Les polyphénols contribuent à l'inhibition de la formation des radicaux libres par la chélation de métaux de transition tels que le fer (Fe^{2+}) et le cuivre (Cu^+), qui sont essentiels pour de nombreuses fonctions physiologiques. Ils entrent notamment dans la composition des hémoprotéines et sont de cofacteurs d'enzymes du système de défense antioxydant (Fe^{2+} pour la catalase et Cu^+ pour la superoxyde dismutase). Cependant, ils peuvent aussi être responsables de la production des radicaux hydroxyles très réactifs (Pietta, 2000 ; Heim et al., 2002). Les polyphénols abondants dans l'alimentation, notamment les flavonoïdes, séquestrent ces ions métalliques au niveau de différents sites (fig.25) :

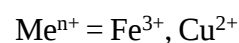
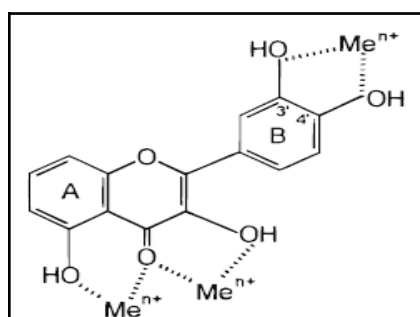


Figure 25 : Flavonoïdes et leurs sites proposés pour la chélation des ions métalliques (Pietta, 2000)

1.3.4.3. Inhibition enzymatique

Les polyphénols possèdent une affinité pour une grande variété de protéines (Havsteen, 2002 ; Dangles et Dufour, 2008), via des interactions de van der Waals (cycles aromatiques) et des liaisons hydrogènes (groupements OH phénoliques). Par exemple, les aglycones des flavonoïdes, essentiellement les flavones et les flavonols (noyaux tricycliques plans et polarisables), ont une capacité de se lier avec beaucoup de protéines globulaires, notamment des enzymes, des récepteurs et transporteurs (Dangles, 2012).

L'inhibition des enzymes génératrices des radicaux libres dans les systèmes biologiques est un mécanisme important d'effet antioxydant pour les polyphénols. Plusieurs travaux ont rapporté que les flavonoïdes sont les molécules les plus susceptibles d'être impliquées dans cet effet (Lin et al., 2002), par formation de complexe inhibiteur-enzyme et/ou par piégeage direct des ERO. C'est le cas de la xanthine oxydase, qui est considéré comme une source biologique importante de radical superoxyde (Dangles et Dufour, 2008).

CHAPITRE IV.
MÉTHODES DE DOSAGE ET
DISCUSSION D'ÉTUDES

I. Méthodes de dosage des biomarqueurs du stress oxydatif

1. Le choix des biomarqueurs du stress oxydant

Les scientifiques se sont intéressés, dès le début, des recherches sur le stress oxydant, à la découverte d'un marqueur biologique qui identifierait à coup sûr la présence d'un stress oxydant dans diverses situations expérimentales ou cliniques.

Toutes les méthodes proposées, qu'elles que soient, présentent toujours leurs propres spécificités et limites, montrant qu'il serait utopique de croire en l'existence d'un marqueur idéal et unique de stress oxydant (Favier, 1997 ; Pincemail et al., 1999). Donc, les critères d'un bon biomarqueur peuvent être définis comme suit (Carine Badouard, 2006) :

- ✓ Un produit majeur de modification oxydative qui peut être directement impliqué dans le développement de la maladie ;
- ✓ Un produit stable non susceptible d'induction artéfactuelle ou de perte durant la conservation des échantillons ;
- ✓ Représentatif de la balance entre la génération des dommages oxydatifs et leur élimination ;
- ✓ Déterminé par une analyse spécifique, sensible, reproductible et robuste ;
- ✓ Libre des facteurs confondants venant d'une prise alimentaire ;
- ✓ Accessible dans un tissu cible comme les lymphocytes et cellules mononuclées ;
- ✓ Mesurable dans les limites de détection d'une procédure analytique fiable.

Ainsi,

- ✓ Les dosages des biomarqueurs en fonction du matériel dont nous disposons au sein de notre établissement et les réactifs disponibles.

Selon ces critères, nous allons nous intéresser dans ce chapitre aux méthodes employées pour déterminer les principaux paramètres du stress oxydatif:

2. Méthodes de dosage des principaux biomarqueurs du stress oxydatif

2.1. Dosage du glutathion réduit (GSH)

La méthode de Wekbeker et Cory (1988) a été appliquée pour le dosage du glutathion dans les tissus. Le principe de ce dosage repose sur la mesure de l'absorbance optique de l'acide 2-nitro-5-mercapturique. Ce dernier résulte de la réduction de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par les groupements (-SH) du glutathion. Pour cela, une déprotéinisation de l'homogénat est indispensable afin de garder uniquement les groupements thiol spécifiques du glutathion.

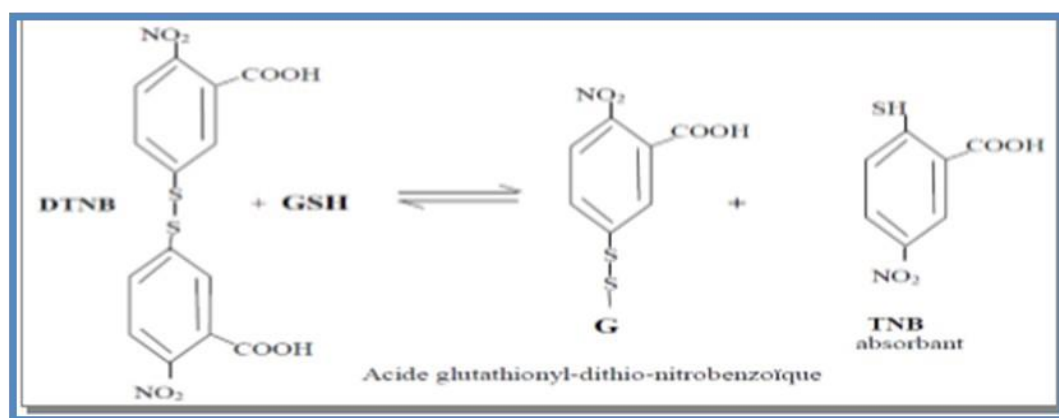


Figure 26 : Principe de dosage du glutathion

Pour l'homogénat, une préparation obtenue après broyage et homogénéisation des tissus dans le TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7.4), la suspension est centrifugée à 9000 tours par minute pendant 15 minutes à 4°C. Le surnageant est alors récupéré pour le dosage.

La procédure expérimentale du dosage du glutathion est la suivante:

- ✓ Prélever 0.8 ml de l'homogénat.
- ✓ Ajouter 0.2 ml de la solution d'acide sulfosalicylique (0.25%).

Après agitation durant 15 mn dans un bain de glace:

- ✓ Centrifuger à 1000 tours/min pendant 5 min.
- ✓ Prélever 0.5 ml du surnageant. Ajouter 1 ml du tampon Tris, pH 9.6. Mélanger et ajouter 0.025 ml de l'acide 5,5 dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) à 0.01 M.

Après 5 min d'incubation, la lecture de l'absorbance s'effectue à $\lambda = 412$. La concentration en glutathion (GSH) est évaluée selon la formule :

$$\text{GSH (nmol GSH/ mg protéine)} = \frac{\text{DO} \times 1 \times 1,525}{13100 \times 0.8 \times 0.5 \times \text{mg protéine}}$$

- DO : Densité optique ;
- 1 : Volume total des solutions utilisées dans la déprotéinisation ;
- 1.525 : Volume total des solutions utilisées dans le dosage du GSH au niveau du surnageant ;
- 13100 : Coefficient d'absorbance du groupement –SH à 412 nm ;
- 0.8 : Volume de l'homogénat ;
- 0.5 : Volume du surnageant.

La concentration de la forme réduite du glutathion (GSH) est mesurée par apport à 1mg de protéines. Ce dosage doit donc être accompagné par le dosage des protéines.

2.1.1. Dosage des protéines

Le dosage des protéines a été effectué selon la méthode de Bradford (1976), qui utilise le Bleu Brillant de Coomassie et l'albumine de bœuf comme standard.

Le bleu de Coomassie réagit avec les groupements amines (-NH₂) des protéines pour former un complexe de couleur bleu. L'apparition de cette couleur reflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité correspond à la concentration des protéines dans l'échantillon.

Pour cela, nous avons procédé aux étapes suivantes :

- ✓ Prélever 0.1 ml de l'homogénat ;
- ✓ Ajouter 5 ml du bleu de Coomassie ;
- ✓ Agiter et laisser reposer 5 minutes ;
- ✓ Lire à 595 nm les densités optiques contre le blanc.

La densité optique obtenue est rapportée sur une courbe d'étalonnage préalablement tracée. La concentration des protéines est déterminée par comparaison à une gamme étalon d'albumine sérique bovine (BSA à 1 mg/ml), réalisée dans les mêmes conditions (fig.24) :

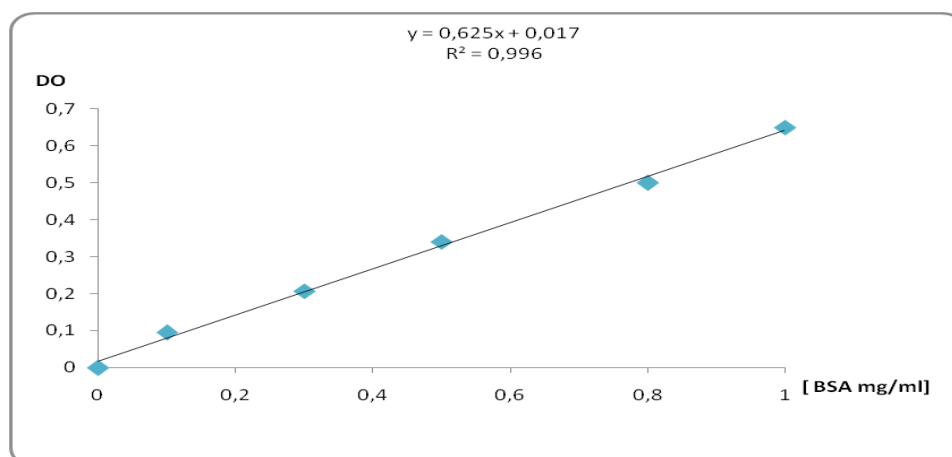


Figure 27 : la gamme d'étalonnage utilisée (BSA 1 mg/ml) pour le dosage des protéines.

2.2. Dosage de malondialdéhyde (MDA)

Le MDA est l'un des produits terminaux formés lors de la décomposition des acides gras polyinsaturés (PUFA) médiées par les radicaux libres.

La peroxydation des lipides est estimée par mesure du malondialdéhyde (MDA) produit, capable de réagir avec l'acide thiobarbiturique (TBA). La réaction de dosage du malondialdéhyde, décrite par Esterbauer et al en 1992, repose sur la formation en milieu acide et à chaud entre le malondialdéhyde et deux molécules d'acide thiobarbiturique, d'un pigment absorbant à 530 nm.

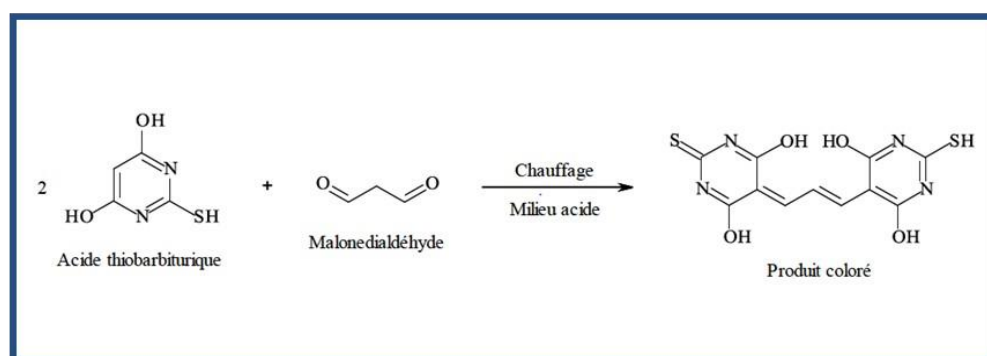


Figure 28 : Principe de dosage du malondialdéhyde

La procédure s'est déroulée de la façon suivante :

- ✓ Prélever 375 µl de l'homogénat (surnageant) ;
- ✓ Ajouter 150 µl de la solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM pH 7.4) ;

- ✓ Ajouter 375 µl de la solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%) ;
- ✓ Vortexer et Centrifuger à 1000 tours/min pendant 10 min ;
- ✓ Prélever 400 µl du surnageant. Ajouter 80 µl du HCl 0.6 M ;
- ✓ Ajouter 320 µl de la solution Tris-TBA (Tris 26 mM, TBA 120 mM) ;
- ✓ Mélanger et incuber au bain marie à une température de 80 °C pendant 10 minutes.

La lecture se fait par spectrophotométrie, l'absorbance est directement proportionnelle à la quantité de MDA formé, donnant ainsi une évaluation précise des lipides peroxydés.

La concentration du MDA est calculée selon la loi de Beer-Lambert ($DO = E.C.L$) :

$$C \text{ (nmol/mg protéine)} = \frac{DO \cdot 10^6}{\varepsilon \cdot \chi \cdot L \cdot Fd}$$

- C : Concentration en nmoles/mg de protéines ;
- DO : Densité optique lue à 530 nm ;
- E : Coefficient d'extinction molaire du MDA = $1.56 \cdot 10^5 \text{ M}^{-1} \text{ cm}^{-1}$;
- L : Longueur du trajet optique = 0.779 cm ;
- X : Concentration de l'extrait en protéines (mg/ml) ;
- Fd : Facteur de dilution : Fd = 0.2083.

2.3. Dosage de l'activité de la GPx

Le dosage de l'activité de la GPx tissulaire a été réalisé selon la méthode décrite par Flohe et Gunzler (1984), fondée sur l'oxydation du glutathion réduit (GSH) en glutathion oxydé (GSSG) par la GPx parallèlement à la réduction de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau :



Ce dosage a été fait selon les étapes suivantes :

- ✓ Prélever 0.2 ml de l'homogénat (surnageant);
- ✓ Ajouter 0.4 ml de GSH (0.1 mM);

- ✓ Ajouter 0.2 ml de la solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM pH 7.4);
- ✓ Incuber au bain Marie à 25 °C, pendant 5 min;
- ✓ Ajouter 0.2 ml de H₂O₂ (1.3 mM) pour initier la réaction, laisser agir pendant 10 minutes;
- ✓ Ajouter 1 ml de TCA (1%) pour arrêter la réaction.

Après incubation pendant 30 minutes dans la glace:

- ✓ Centrifuger durant 10 minutes à 3000 tours /minutes;
- ✓ Prélever 0.48 ml du surnageant. Ajouter 2.2 ml de la solution tampon TBS;
- ✓ Ajouter 0.32 ml de DTNB (1.0 mM), puis mélanger l'ensemble.

Après 5 minutes, l'activité de la GPx a ensuite été déterminée par spectrophotométrie à 412 nm selon la formule :

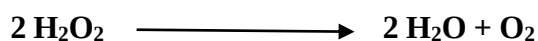
$$\text{GPx (nmol GSH/mg)} = \frac{\text{DO}_{\text{échantillon}} \times \text{DO}_{\text{étalon}} \times 0.04}{\text{DO}_{\text{étalon}}}$$

- DO_{échantillon} : Densité optique de l'échantillon ;
- DO_{étalon} : Densité optique de l'étalon ;
- 0.04 : Concentration de substrat (GSH).

2.4. Dosage de la catalase (CAT)

Les catalases sont présentes dans un grand nombre de tissus. Ce sont des enzymes tétramériques, chaque unité portant une molécule d'hème et une molécule de NADPH. Ces enzymes interviennent dans la défense de la cellule contre le stress oxydant en éliminant les espèces réactives et en accélérant la réaction spontanée de l'hydrolyse du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) toxique pour la cellule en eau et en oxygène (Aebi, 1984).

La réaction se fait en deux étapes. La réaction bilan est :



L'activité de la CAT est mesurée à 240 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV/visible par la variation de la densité optique consécutive à la dismutation du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2).

2.4.1. Mode opératoire

Réactifs	Blanc (ul)	Essai (ul)
Tampon phosphate (PBS) (0.1 M, pH 7.4)	800	780
H_2O_2 (0.5 M)	200	200
Homogénat	-	20

On note que :

- ✓ Le zéro de l'appareil est réalisé par le tampon phosphate ;
- ✓ La quantité du surnageant (S9) doit être déterminée en fonction de la quantité de protéines qui doit être comprise entre 1 et 1,5 mg/mL, soit une quantité de 10 à 20 μL de S9 dilué ;
- ✓ L'activité décroît rapidement, il est important de mettre toujours le même temps de pipetage et le moment où on place la cuve au spectrophotomètre ;
- ✓ La lecture de l'absorption se fait après 15 secondes de délai et durant 60 secondes de mesure.

2.4.2. Calcul de l'activité de CAT :

$$\text{L'activité de la CAT (uM } \text{H}_2\text{O}_2/\text{min/mg protéines (50 mg/dl))} = \frac{\Delta\text{DO} \times 10}{\epsilon \times L \times X \times \text{Fd}}$$

- ΔDO : Variation de la densité optique par minutes ;
- ϵ : Coefficient d'extinction du H_2O_2 (0,04 $\text{mM}^{-1}\cdot\text{cm}^{-1}$) ;
- L : Largeur de la cuve ou longueur du trajet optique (1 cm) ;
- X : Quantité des protéines en mg/ml ;
- Fd : Facteur de dilution du H_2O_2 dans le tampon (0,02).

II. Discussion

Dans les dernières décennies il y a eu un intérêt croissant pour l'étude des plantes médicinales et leur utilisation dans la prévention des dommages cellulaires et tissulaires liés au stress oxydant. En fait, les antioxydants existent dans les plantes médicinales et alimentaires tels que les composés phénoliques, appartenant à la classe des composés dits de métabolisme secondaire, manifestent un spectre de propriétés pharmacologiques telles que : antibactériennes, anti-inflammatoires, vasodilatoires, anticancerigènes, parmi tant d'autres. Ils exercent ces propriétés en tant qu'antioxydants.

Dans cette partie de notre travail, nous présenterons à travers des exemples des études, les résultats portant sur le lien entre la consommation des plantes médicinales et le risque engendré par certains agents pro-oxydants. Plusieurs études ont utilisé des modèles animaux afin de déterminer les effets toxiques des agents environnementaux pro-oxydants comme les pesticides et d'autres produits chimiques et d'étudier le pouvoir antioxydant des plantes médicinales (Aprioku et al., 2023 ; Pourbabaki et al., 2020 ; Hamad Shareef et al., 2022 ; El-Sokkary et Awadalla, 2019, Bellassoued et al., 2018 ; Bouhlali et al., 2021).

L'étude de (Aprioku et al., 2023), a pour objet d'évaluer la toxicité hépatique du mancozèbe (fongicide utilisé principalement pour traiter le mildiou) chez les rats de la souche Wistar. Au travers de cette étude, les auteurs ont montré que l'exposition à une dose de (30 mg/kg p.c) du mancozèbe, administré par voie intrapéritonéale pendant 10 jours, a provoqué une augmentation de la peroxydation lipidique (augmentation du taux de MDA), indiquant que les effets délétères du mancozèbe chez les rats sont associés à un stress oxydant au niveau du foie. Ce résultat a permis aux auteurs de suggérer que le mancozèbe agit au niveau du foie via des phénomènes oxydatifs liés à la production d'espèces réactives de l'oxygène, conduisant à la libération de différents aldéhydes toxiques comme le malondialdéhyde (MDA), qui représente un bio marqueur de la peroxydation lipidique.

Ainsi, le pouvoir pro-oxydant du mancozèbe, a été également confirmé par une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes (SOD, GPx et CAT) et du glutathion (GSH), qui sont souvent considérés comme les marqueurs les plus significatifs du stress oxydant cellulaire, chez les rats contaminés par le mancozèbe.

Toutefois, ces mêmes auteurs ont montré le pouvoir protecteur du **curcuma** contre la toxicité hépatique induite par le mancozèbe. Grâce à ses propriétés antioxydantes, le

traitement des rats par le curcuma à une dose de 100 mg/kg par gavage, a empêché l'augmentation des niveaux de MDA et a amélioré significativement le taux de (SOD, GPx, CAT et GSH) dans le tissu hépatique des rats traités par le mancozèbe.

Le curcuma (*Curcuma longa*) est une plante tropicale qui appartient à la famille des zingibéracées, elle a de nombreux bienfaits pour la santé grâce à ses diverses vertus médicinales. Elle est, en effet, une source riche en métabolites secondaires importants tels que les polyphénols, les huiles essentielles et bien d'autres substances (Bruneton, 2009). Le principal polyphénol, présent dans le rhizome de *Curcuma longa* est la curcumine, exceptionnellement riche en substances antioxydantes, efficaces pour lutter contre les radicaux libres (Aprioku et al., 2023).

Une autre étude utilisant également le rat comme modèle expérimental, confirme également l'effet pro-oxydant des pesticides. Les paramètres du stress oxydant pris en considération sont : l'MDA et l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx).

En effet, Pourbabaki et ses collaborateurs en 2020, a montré que le traitement des rats par le chlorpyrifos (insecticide employé dans le traitement des fruits et des légumes, notamment des épinards) à une dose de 13 mg/kg p.c, entraîne au niveau du tissu rénal une augmentation des taux de MDA et une diminution significative de l'activité spécifique du GPx, après 4 semaines de traitement. Dans cette même étude, Pourbabaki et ses collaborateurs montrent également une présence d'effet bénéfique des plantes médicinales sur la toxicité du chlorpyrifos. Le traitement des rats à une dose de 100 et 200 mg/kg de **l'extrait de romarin**, a amélioré significativement le taux de MDA et GPx dans le tissu rénal. L'action bénéfique du romarin résulte des processus de protection antioxydante, peut permettre d'abaisser la génération d'espèces réactives de l'oxygène induite par le chlorpyrifos.

Le Romarin (*Rosmarinus officinalis* L.) appartient à la famille des Lamiaceae, très répandu dans les régions méditerranéennes. Le romarin est connu à l'échelle mondiale comme plante aromatique et médicinale qui fait l'objet d'usages multiples allant du simple usage de la médecine traditionnelle aux multiples usages industriels : pharmacologie, agroalimentaire, cosmétique et autres (Djerroumi et Nacef, 2004). Les extraits végétaux de Romarin présentent un pouvoir antioxydant important, capable de réduire l'effet oxydant des radicaux libres et de renforcer le statut antioxydant de l'organisme (Pourbabaki et al., 2020).

D'autres substances chimiques peuvent être également responsables d'un stress oxydatif plus ou moins important. En fait, une récente étude publiée dans le journal (Saudi Journal of Biological Sciences), dirigée par Hamad Shareef et al en 2022 a montré que le thioacétamide, administrée par voie intra-péritonéale, est à l'origine d'un stress oxydant chez des rats mâles de la souche Sprague-Dawley.

En fait, le thioacétamide est un composé organosulfuré, qui sert de source d'ions sulfures dans la synthèse de composés organiques et inorganiques. Cette substance est classée comme substance probablement cancérigène pour l'Homme » par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC).

L'étude de Hamad Shareef et ses collaborateurs en 2022, montre que le traitement par la le thioacétamide (TAA), à une dose de 200 mg/kg p.c, a entraîné une diminution des défenses antioxydantes enzymatiques (superoxyde dismutase et catalase) et une augmentation de la peroxydation lipidique (augmentation du taux de MDA), dans le tissu hépatique des rats.

Dans cette même publication, Hamad Shareef et ses collaborateurs, ont également montré le pouvoir protecteur de **l'extrait de thé vert** contre l'hépatotoxicité induite par l'exposition des rats au thioacétamide (TAA). Le thé vert de part ses propriétés antioxydantes aurait contribué à une amélioration significative du taux de MDA et d'enzymes antioxydantes (SOD et CAT) dans le foie des rats traités par le TAA.

Le théier (*Camellia sinensis*), appelé parfois simplement thé, est une espèce d'arbustes de la famille des Théacées. Il est originaire d'Extrême-Orient. Riche en polyphénols, le thé vert est un puissant antioxydant. Il protège l'organisme des attaques des radicaux libres, responsables du vieillissement cellulaire.

D'autres travaux récents, ont été aussi réalisés pour évaluer la protection que les polyphénols peuvent exercer vis-à-vis des dommages oxydatifs causés par les produits chimiques. El-Sokkary et Awadalla (2019), ont par exemple montré le pouvoir protecteur de **l'extrait de safran** contre la toxicité hépatique et rénale induite par l'exposition des rats au tétrachlorométhane (un solvant utilisé en chimie organique, notamment pour des réactions radicalaires ; son usage tend à diminuer en raison de sa forte toxicité et de sa nuisance pour la couche d'ozone).

Après administration orale de tétrachlorométhane (CCl₄) aux rats à une dose de 0,5 mg/kg, ce dernier entraîne au niveau des tissus hépatique et rénal une augmentation des taux de MDA et une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes (SOD et CAT) et du glutathion (GSH), après 24 heures de traitement. Cependant, ces perturbations sont nettement diminuées par un traitement avec le safran à la dose de 20 mg/kg.

Épice réputée à travers le monde pour ses propriétés tant culinaires que médicinales, le safran fait régulièrement l'objet d'études scientifiques. Le safran étant riche en vitamine B2 et flavonoides, qui ont une activité antioxydant plus élevée, en raison de leur capacité à piéger les radicaux libres et donc à ralentir ou inhiber la peroxydation lipidique (El-Sokkary et Awadalla, 2019).

Des modifications du taux des MDA et de l'activité des enzymes antioxydantes (SOD, CAT et GPx) ont été également constatées dans le tissu hépatique et rénal des rats contaminés par le tétrachlorométhane (Bellassoued et al., 2018). En outre, ces mêmes auteurs ont abouti à une amélioration de la fonction hépatique et rénale des rats traités par le CCL₄, par un traitement avec **la menthe poivrée**.

La menthe poivrée (*Mentha piperita*) est une plante herbacée de la famille des Lamiacées. Elle est fréquemment utilisée pour ses propriétés médicinales. La menthe poivrée est connue pour ses propriétés antioxydantes, grâce aux flavonoïdes qu'elle contient, qui contribuent à diminuer les dommages oxydatifs induits par les EROs (Bellassoued et al., 2018).

De même, les plantes ont également présentées un profil thérapeutique très intéressant avec une activité antihépatotoxique contre la toxicité hépatique du paracétamol, médicament étudié du fait de son action déjà connue sur le foie (Bouhlali et al., 2021). Au travers de cette étude, Bouhlali et al ont montré que le traitement des rats par le paracétamol a provoqué une réduction des défenses antioxydantes enzymatiques (CAT, SOD et GPx) et non enzymatiques (GSH), indiquant que les effets délétères du paracétamol chez les rats sont associés à un stress oxydant au niveau du foie. En outre, ces perturbations oxydatives sont nettement diminuées par l'administration d'antioxydants naturels (**le dattier**).

Le Palmier dattier ou Dattier (*Phoenix dactylifera*) est une plante monocotylédone de la famille des Arécacées. La datte est riche en antioxydants qui sont un véritable soutien pour le

système antioxydant et aident l'organisme à lutter contre le stress oxydatif esponsable de nombreuses maladies.

Enfin, ces données expérimentales montrent dans leur ensemble que plantes médicinales étaient capables de protéger les structures cellulaires des altérations oxydatives et stimulaient l'activité des défenses antioxydantes enzymatiques et non enzymatiques face au stress oxydant induit par les agents pro-oxydant.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Conclusion générale et perspectives

De manière générale, le stress oxydant se définit comme étant le résultat d'un déséquilibre de la balance entre les espèces oxydantes (ROS) et les systèmes de défense (antioxydants), avec comme conséquence, l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour la cellule. Il est ainsi important de noter que le stress oxydant peut être également la conséquence de l'effet de facteurs environnementaux.

En effet, la vie moderne confronte notre organisme à des facteurs provoquant une surproduction de ROS tels que la pollution, l'absorption d'alcool ou de médicaments, l'exposition au soleil ou encore le tabagisme. Ceci conduit soit à un affaiblissement de nos défenses antioxydantes soit à la synthèse directe de ROS. En parallèle, la situation s'aggrave du fait d'une alimentation moins saine et moins équilibrée. Une prise de conscience de l'importance de l'alimentation, surtout à base de plantes, pour la santé est donc apparue. Les données disponibles indiquent que ces produits naturels ont des effets bénéfiques sur la santé humaine, notamment en ce qui concerne leur activité antioxydante.

À la suite d'une étude bibliographique sur le phénomène du stress oxydant, notre recherche apporte un éclairage sur les études faites précédemment, montrant qu'une exposition à des agents pro-oxydants pouvant provoquer des effets néfastes sur l'organisme. Ainsi, les résultats de ces études ont permis d'affirmer que les plantes médicinales, sont de puissants antioxydants naturels capables, grâce à leur composés phénoliques, de lutter contre les effets néfastes des ROS.

Cette recherche documentaire que nous avons menée nous a permis également d'identifier plusieurs perspectives :

1) intensifier les recherches sur les sources de stress oxydant qui sont l'un des éléments essentiels pour répondre à des questions relatives à la compréhension de ces mécanismes délétères ;

2) étudier les effets toxiques des divers agents prooxydants (e.g métaux lourds et pesticides) chez le rat ou d'autres espèces de mammifères, par le dosage de marqueur enzymatique (GPx, SOD, CAT) ou non enzymatique (GSH, MDA) ;

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

3) déterminer les effets d'une exposition (court et long termes) à des agents pro-oxydants, afin de mettre en évidence des relations dose-effet et les éventuels risques potentiels pour la santé de l'homme et de l'animal ;

4) Contribution à l'identification des plantes médicinales et la confirmation de leur action antioxydante par une supplémentation de ces composés naturels à l'organisme.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abele D., Heise K., Pörtner H.O., Puntarelo S. (2002). Temperature-dependence of mitochondrial function and production of reactive oxygen species in the intertidal mud clam *Mya arenaria*. *J Exp Biol.* 205: 1831-41.

Abilés J., Moreno-Torres R., Moratalla G., Castaño J., Abúd R.P., Mudarra A., Machado M.J., Planells E, Pérez de la Cruz A. (2008). Efectos de la suplementación con glutamina sobre el Sistema antioxidante y la peroxidación lipídica en pacientes críticos con nutrición Parenteral. *Nutr Hosp.* 23 (4) : 332- 339.

Acar N., Lecerf J.F. (2007). Peroxydation in vivo et in vitro des acides gras polyinsaturés. *Cahiers de Nutrition et de Diététique.* 42 : 260-265.

Ahmad H., Khaliq A., Naveed S., Zia M.W., Rasool Z., Zahid U., Moeed A. (2017). Efficacy of a synthetic antioxidant treatment in stabilizing poultry byproduct Meal and subsequent impact of the treated meal on selected growth parameters of Broilers. *Brazilian Journal of Poultry Science.* 19 (3): 471-480.

Akbas S.H., Yegin A. (2005). Ozben T. Effect of pentylenetetrazol-induced epileptic seizure on the antioxidant enzyme activities, glutathione and lipid peroxidation levels in rat erythrocytes and liver tissues. *Clin Biochem.* 38 (11): 1009-14.

Algeciras-Schimmich A., Cook W.J., Milz T.C., Saenger A.K., Karon B.S. (2007). Evaluation of Hemoglobin interference in capillary heel-Stick samples collected for determination of Neonatal bilirubin. *Clinical Biochemistry.* 40: 1311 -1316.

Al-Gubory K.H. (2014). Environmental pollutants and lifestyle factors induce oxidative stress and Poor prenatal development. *Reprod Biomed Online.* 29 (1): 17-31.

Al-Mutairi D.A., Craik J.D., Batinic-Haberle I., Benov L.T. (2007). Induction of oxidative cell Damage by photo-treatment with zinc N methyl pyridyl porphyrin. *Free Radic Res.* 41 (1): 89-96.

Al-Shaabi S.N., Waly M.I., Al-Subhi L., Tageldin M.H., Al-Balushi N.M., Rahman M.S. (2016). Ameliorative Effects of Pomegranate Peel Extract against Dietary Induced Nonalcoholic Fatty Liver in Rats. *Prev Nutr Food Sci.* 21 (1): 14-23.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Amić D., Davidović-Amić D., Bešlo D., Trinajstić N. (2003). Structure-radical scavenging Activity relationship of flavonoids. *Croatica Chemica Acta*. 76: 55-61.

Aprioku J.S., Pharm B., Amamina A.M., Pharm B., Nnabuenyi P.A., Pharm B. (2023). Mancozeb-induced hepatotoxicity: protective role of curcumin in rat animal model. *Toxicology Research*. 12: 107-116.

Aprioku J.S. (2013). Pharmacology of free radicals and the impact of reactive oxygen Species on the testis. *J Reprod Infertil*. 14 (4): 158-172.

Atkinson J., Epand R.F., Epand R.M. (2008). Tocopherols and tocotrienols in membranes: A critical Review. *Free Radic Biol Med*. 44: 739-764.

Azzi A. (2007). Molecular mechanism of α -tocopherol action. *Free Radic Biol Med*. 43:16-21.

Babior B.M. (1999). NADPH oxidase: an update. *Blood*. 93: 1464-1476.

Bahorun T. (1997). Substances naturelles actives : la flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. Food and agricultural research council, Réduit, Mauritius. 83-94.

Bailen B.B., Bakare A.A. (2006). Genotoxicity screening of waste waters from Agbara Industriel Estate, Nigeria evaluated with Allium test. *Pollution Research*. 25 (2): 227-234.

Baillie J.K., Bates M.G.D, Thompson A.A.R., Waring W.S., Partridge R.W., Schnopp M.F., Simpson A., Gulliver-Sloan F., Maxwell S.R.J., Webb D.J. (2007). Lowland subjects exposed to high altitude plasma antioxidant capacity in healthy endogenous urate production Augments. *Chest*. 131: 1473-1478.

Bakkali F., Averbeck S., Averbeck D., Idaomar M. (2008). Biological effects of essential Oils. A review, *Food and Chemical Toxicology*. 46: 446-475.

Balaban R.S, Nemoto S., Finkel T. (2005). Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*. 120 (4): 483-95.

Barouki R., Morel Y. (2001).Repression of cytochrome P450 1A1gene expression by Oxidativestress: mechanisms and biological implications. *Biochem Pharmacol*. 61: 511-516.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Beckman K.B., Ames B.N. (1998). The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev.* 78: 547-581.

Beddou F. (2015). Etude phytochimique et activités biologiques de deux plantes médicinales sahariennes *Rumex vesicarius* L. et *Anvillea radiata* Coss. & Dur. These de Doctorat de l'Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, Algérie. p : 52

Behrend L., Henderson G., Zwacka R.M. (2003). Reactive oxygen species in oncogenic transformation. *Biochem Soc Trans.* 31: 1441-4.

Bellassoued K., Hsouna A.B., Athmouni K., Pelt J.V., Ayadi F.M., Rebai T., Elfeki A. (2018). Protective effects of *Mentha piperita* L. leaf essential oil against CCl₄ induced hepatic oxidative damage and renal failure in rats. *Lipids in Health and Disease.* 17 (9) : 2-14.

Benamor B. (2008). Maîtrise de l'aptitude technologique de la matière végétale dans les opérations d'extraction de principe actifs ; texturation par Détente Instantanée Contrôlée (DIC). These de Doctorat en génie des procédés Industriels. Université de la Rochelle, France. p : 208.

Bennamara F.Z. (2017). Stress oxydant Et pathologies humaines. These de Doctorat de l'Université Mohammed V, Rabat. p : 172.

Berger M.M. (2006). Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances. *Nutrition Clinique et Métabolisme.* (20): 48-53.

Berlette B.S., Stadtman E.R. (1997). Protein oxidation in aging disease, and oxidative stress. *J. Biol. Chem.* 272: 20313-20316.

Bettaieb Rebey I., Bourgou S., Saidani Tounsi M., Fauconnier M.L., Ksouri R. (2017). Phytochemical composition and antioxidant activity of *Lavandula dentata* Extracts. *Journal of new sciences, Agriculture and Biotechnology.* 39 (2): 2096-2105.

Bhat S.V., Nagasampagi B.A., Sivakumar M. (2005). Chemistry of natural products. Ed. Narosa, New Delhi, India. p: 237.

Bidié A.P., N'guessan B.B., Yapo A.F., N'guessan J.D., Djaman A.J. (2011). Activités antioxydantes de dix plantes médicinales de la pharmacopée ivoirienne. *Sciences & Nature.* 8 (1): 1-11.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bisbal C., Lambert K., Avignon A. (2010). Antioxidants and glucose metabolism disorders. *Curr Opin Clin Nutr Metab Care*. 13 (4): 439-46.

Bleys J., Miller E.R., Pastor-Barriuso R., Appel L.J., Guallar E. (2006). Vitamin mineral supplementation and the progression of atherosclerosis: a meta-analysis of randomized Controlled trials. *American J Clin Nutr*. 84 (4) : 880-887.

Bonnefont-Rousselot D., Therond P., Delattre J. (2003). Radicaux libres et antioxydants. In : Delattre J., Durand G., Jardillier J.C. Ed. *Biochimie pathologique : aspects moléculaires et Cellulaires*. Paris : Medecine-sciences Flammarion. 59-81.

Bonnefont-Rousselot D. (1994). Irradiation des membranes cellulaires. *J Chim Phys*. 91: 968-983.

Bonnefont-Rousselot D., Thérond P., Beaudeau J.L., Peynet J., Legrand A., Delattre J. (2001). Vieillesse et stress oxydant. Quels marqueurs potentiels ? *Ann. Biologica et Clinica*. 59: 453-459.

Bonnefont-Rousselot D., Thérond P., Delattre J. (2003). Radicaux libres et antioxydants. En : Delattre J., Durand G., Jardillier J-C. *Biochimie pathologique*. Flammarion, Paris. P: 317.

Boubekri C. (2014). Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de *Solanum Melongena* par des techniques électrochimiques. These de Doctorat de l'Université Mohamed Khider – Biskra, Algérie. p : 15.

Bouhlali E.T., Derouich M., Hmidani A., Bourkhis B., Khouya T., Filali-Zegzouti Y., Alem C. (2021). Protective Effect of *Phoenix dactylifera* L. Seeds against Paracetamol-Induced Hepatotoxicity in Rats: A Comparison with Vitamin C. *The Scientific World Journal*. 1-7.

Bonnefont-Rousselot D. (2007). Stress Oxydant et vieillissement. *Spectra Biologie*. 157: 23-26.

Boveris A., Oshino N., Chance B. (1972). The cellular production of hydrogen peroxide. *Biochem J*. 128: 617-630.

Brigelius-Flohe R., Traber M.G. (1999). Vitamin E: function and metabolism. *Faseb j*. 13 (10) : 1145-1155.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Bruneton J. (2009). Composés phénoliques shikimates et acétates in pharmacognosie, phytochimie des plantes médicinales. 3^{ème} Edition, Lavoisier Tec & Doc, Paris. p : 135- 142.

Bruneton J. (1999). Pharmacognosie, Phytochimie–Plantes médicinales. 3^{ème} Ed Techniques et Documentations. Paris. p: 227-494.

Burk R.F. (2002). Selenium, an antioxidant nutrient. Nutr Clin Care. 5: 47-49.

Cadet J., Bellon S., Berger M., Bourdat A.G., Douki T., Duarte V., Frelon S., Gasparutto D., Muller E., Ravanat J.L., Sauvaigo S. (2002). Recent aspects of oxidative DNA Damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair Glycosylases. Biol.Chem. 383 (6) : 933-943.

Camille M., Mireille S. (2011). Espèces réactives de l’oxygène et stress oxydant. Med Sci (Paris). 27 (4): 405-412.

Cano N., Barnoud D., Schneider S.M., Vasson M.P., Hasselmann M., Leverve X. (2006). Traité de nutrition artificielle de l’adulte. Edition Springer. 255.

Cantin P.A. (1999). Oxidant and antioxidants in lung injury. In: Dekker MJNY (ed) Lam and other diseases characterized by smooth muscle proliferation. 519-531.

Carine B. (2006). Les lésions des acides nucléiques : détection par CLHP-SM/SM dans les milieux biologiques humains et intérêt comme biomarqueurs du stress oxydant et de l’inflammation. These de Doctorat de l’Université Joseph-Fourier – Grenoble I, France. p: 51.

Carrière A., Galinier A., Fernandez Y., Carmona M.C., Pénicaud L., Casteilla L. (2006). Les Espèces actives de l’oxygène : le yin et le yang de la mitochondrie. Méd. Sci. 22: 47-53.

Chandel N.S., Budinger G.R. (2007).The cellular basis for diverse responses to oxygen. Free Radical Biology & Medicine. 42: 165-174.

Cheng S.S., Liu J.Y., Chang E.H., Chang S.T. (2008). Antifungal activity of Cinnam aldehyde and eugenol congeners against wood-rot fungi. Bioresource Technology. 99 (11) :5145-5149.

Chira K., Such J. Saucier C., Teissède L. (2008). Les polyphénols du raisin. Phytothérapie. (6): 75-82.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Clarkson P.M., Thompson H.S. (2000). Antioxidants: what role do they play in physical activity and Health?. *Am J Clin Nutr.* 72 (2): 637-646.

Comhair S.A.A., Erzurum S.C. (2002). Antioxidant responses to oxidant-mediated lung Diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol.* 283: 246-255.

Conforti F., Sosa S., Marrelli M., Menichini F., Statti G.A., Uzunov D., Tubaro A., Loggia R.D. (2008). In vivo anti-inflammatory and in vitro antioxidant activities of Mediterranean dietary plants. *Journal of Ethnopharmacology.* 116 (1): 144-15.

Cowan M.M. (1999). Plant products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews.* 12(4): 564-582.

Crozier A. (2003). Classification and biosynthesis of secondary plant products: an overview. In *Plants Diet and Health*, Ed. Goldberg. p : 27- 48.

Curtay J.P., Robin J.M. (2000). Intérêt des complexes antioxydants. *Nutrithérapie Info.* 1-3.

Curtin J.F., Donovan M., Cotter T.G. (2002). Regulation and measurement of oxidative stress in Apoptosis. *J Immunol Methods.* 265: 49-72.

Cushnie T.P.T., Lamb A.J. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents.* 26 : 343-356.

Dabé D., Guédé Noël Z., Adolphe Z. (2017). Propriétés antifongiques des légumineuses médicinales de Côte d'Ivoire : Cas de *Crotalaria retusa* L. (Fabaceae) sur la croissance in vitro de *Phytophthora* sp et *Fusarium solani*, Deux Champignons Phytopathogènes. *European Scientific Journal* January. 13 (3): 371-384.

Dai J., Mumper R.J. (2010). Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules.* 15 (10) : 7313-7352.

Dalle-Donne I., Rossi R., Colombo R., Giustarini D., Milzani A. (2006). Biomarkers of oxidative damage in human disease. *Clin Chem.* 52 (4): 601-23.

Dangles D., Dufour C. (2008). Flavonoid-protein binding processes and their potential impact on human health. *Recent Advances in Polyphenol Research*, Lattanzio, V., Daayf, F., Eds, Blackwell, London. 67-87.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Daum-badouard C. (2006). Les lésions des acides nucléiques : détection par clhp-sm/sm Dans les milieux biologiques humains et intérêt comme biomarqueurs du stress oxydant et de l'inflammation. These de Doctorat de l'Université Joseph Fourier-Grenoble, France. p : 19.

De Backer D. (2006). Inhibition du monoxyde d'azote dans le choc septique nitric oxide, Inhibition in septic shock. Réanimation. 15 (2) : 145-149.

De Leiris J. (2003). Biochemistry of free radicals. Heart Metabolism. 19: 40-44.

Dean R.T., Fu S., Stocker R., Davies M.J. (1997). Biochemistry and pathology of radical-mediated Protein oxidation. Biochem. J. 324: 1-18.

Deaton C.H.M., Marlin D.J. (2003). Exercise-associated oxidative stress. Clin Tech Equine Pract. 2 (3) : 278-291.

Dehak K. (2013). Méthodes d'extraction et de séparation des substances naturelles. These de Doctorat de l'Université KASDI Merbah Ouargla, Algérie. p : 13.

Delattre J., Beaudeau J.L., Bonnefont-Rousselot D. (2005). Radicaux libres et stress oxydant : aspects Biologiques et pathologiques. Lavoisier édition TEC & DOC éditions médicales Internationales, Paris. 1- 405.

Delattre J., Durand G., Jardillier J.C. (2003). Biochimie pathologique : aspects Moléculaire et cellulaire. Medicine Science Flammarion, Paris. p: 59-81.

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

Descamps O. (2004). Stress oxydant et vieillissement : aspects mitochondriaux et stratégies nutritionnelles anti-cancer et anti-vieillesse chez la souris OHI. These de Doctorat de l'Université René-Descartes Paris 5. p : 16.

Desideri A., Falconi M. (2003). Prokaryotic Cu, Zn superoxide dismutases. Biochemical Society Transactions. 31: 1322-1325.

Djerroumi A., Nacef M. (2004). 100 plantes médicinales d'Algérie. Ed Palais du Livre. p : 135 -131.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Donath F., Quispe S., Diefenbach K., Maurer A., Fietze I., Amaral K.M., Schenkel E.P., Laangeloh A. (2000). Avaliacao da toxicidade e produtividade de extratos de Quosolobos filizados de Passiflora alata Dryander Passiflora edulis Sims em ratos Wistar. Acta Farmaceutica Bonaerense. 20: 215-220.

Douris P.C., Elokda A.S., Handrakis J.P., Principal S., Rondo E., Bovell J., Coughlin W.P., Mastroianni C.N., Wong M.J., Zimmerman T. (2009). Martial art training enhances the glutathione antioxidant system in middle-aged adults. J Strength Cond Res. 23 (5): 1518-1523.

Droge W. (2002). Free radicals in the physiological control of cell function. Physiol Rev. 82 (1): 47-95.

Duarte T.L., Cooke M.S., Jones G.D.D. (2009). Gene expression profiling reveals new protective roles for vitamin C in human skin cells. Free Radical Biology and Medicine. 46: 78-87.

Duarte T.L., Jones G.D.D. (2007). Vitamin C modulation of H₂O₂-induced damage and iron homeostasis in human cells. Free Radical Biology and Medicine. 43: 1165-1175.

Dutertre J. (2011). Enquête prospective au sein de la population consultant dans les Cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion : à propos des plantes médicinales, Utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste. These de Doctorat de l'Université Bordeaux 2 – Victor Segalen, Paris. p : 120.

Dzialo M., Mierziak J., Korzun U., Preisner M., Szopa J., Kulma A. (2016). The potential of Plant phenolics in prevention and therapy of skin disorders. International journal of molecular Sciences. 17 (2): 160.

Dziezak J.D. (1986). Preservatives: Antioxidants. Food Technol. 40: 94-102.

Echtay K.S., Esteves T.C., Pakay J.L., Jekabsons M.B., Lambert A.J., Portero-Otin M., Pamplona R., Vidal-Puig A.J., Wang S., Roebuck S.J., Brand M.D. (2003). A signalling role for 4-hydroxy-2-nonenal in regulation of mitochondrial uncoupling. Embo J. 22: 4103-4110.

El Gharras H. (2009). Polyphenols: food sources, properties and applications. A Review. International Journal of Food Science and Technology. 44 (12): 2512-2518.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

El-Demerdash F.M., Tousson E.M., Kurzepa J. & Habib S.L. (2018). Xenobiotics, oxidative stress, and antioxidants. *Oxid Med Cell Longev.* 975-951.

Elion Itou R.D.G., Etou Ossibi A.W., Epa C., Nsondé Ntandou G.F., Bokia C.B., Ouamba J.M., Abena A.A. (2017). Anti-inflammatory and analgesic effects of leaves of *Chromolaena odorata* L. (King and Robinson). *African Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 11 (17): 217-223.

Etobo K.J.P., Oleko W.R., Nshimba S.M. (2017). Study of the antibacterial activity of some medicinal plants on the isolates of *Staphylococcus* resistant to current antibiotics at Kisangani (Dr Congo). *International Journal of Innovation and Scientific Research.* 30 (2): 259-268.

El-Sokkary G.H., Awadalla E.A. (2019). The Protective Effect of Saffron (*Crocus sativus* L.) against Carbon Tetrachloride Induced Toxicity in Some Organs of Albino Rats. *Egypt. Acad. J. Biolog. Sci. (B. Zoology).* 11 (2) : 1-81.

Favier A. (1997). Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Ann Biol Clin.* 55 (1) : 9-16.

Favier A. (2006). Stress oxydant et pathologies humaines. *Annales Pharmaceutiques Françaises.* 64 (6) : 390-396.

Favier A. (2003). Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité Chimique.* 24:108-115.

Ferreira F., Kemmelmerier C., Arrotéia C., Costa C., Mallmann C. (2013). Inhibitory effect of the essential oil of *Curcuma longa* L. and curcumin on aflatoxin production by *Aspergillus flavus* Link. *Food chemistry.* 136: 789-793.

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

Fisher-Wellman K., Bloomer R.J. (2009). Acute exercise and oxidative stress: a 30-year history. *Dynamic Medicine.* 8: 1-25.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Flora S.J., Mitta I., Mehta A. (2008). Heavy metal induced oxidative stress & its possible reversal by chelation therapy. *Indian J Med Res.* 128: 501-523.

Folkes L.K., Wardman P. (2004). Kinetics of the reaction between nitric oxide and glutathione: implications for thiol depletion in cells. *Free Radical Biology and Medicine* 37: 549-556.

Freeman B.A., Young S.L., Crapo J.D. (1983). Liposome-mediated augmentation of superoxide dismutase in endothelial cells prevents oxygen injury. *J Biol Chem.* 258: 12534-12542.

Fusco D., Colloca G., Lo Monaco M.R., Cesari M. (2007). Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clin Interv Aging.* 2 (3): 377-387.

Galleano M., Verstraeten S.V., Oteiza P.I., Fraga C.G. (2010). Antioxidant actions of flavonoids: Thermodynamic and kinetic analysis. *Arch Biochem Biophys.* 501 (1): 23-30.

Garcia D., Garcia-Cela E., Antonio J., Ramos V., Marin S. (2011). Mould growth and mycotoxin production as affected by *Equisetum arvense* and *stevia rebaudiana* extracts. *Food Control.* 22: 1378-1384.

Garcia-Salas P., Morales-Soto A., Segura-Carretero A., Fernández-Gutiérrez A. (2010). Phenolic-Compound-Extraction Systems for Fruit and Vegetable Samples. *Molecules.* 15: 8813-8826.

Garrel C., Ceballos-Picot I., Germain G., Al-Gubory K.H. (2007). Oxidative stress-induced antioxidant adaptive response during prostaglandin F2 alpha-induced luteal cell death in vivo. *Free radical research.* 41: 251-259.

Gersch C., Palii S.P., Imaram W., Kim K.M., Karumanchi S.A., Angerhofer A., Johnson R.J., Henderson G.N. (2009). Reactions of peroxynitrite with uric acid: Formation of reactive intermediates, alkylated products and triuret, and in vivo production of triuret under conditions of oxidative stress. *Nucleosides Nucleotides Nucleic Acids.* 28: 118-149.

Ghedira K. (2005). Les flavonoïdes structures propriétés biologiques rôles prophylactiques et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie.* 04: 162-169.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ghouleh I.A., Khoo N.K.H., Knaus U.G., Griendling K.K., Touyz R.M., Thannickal V.J., Barchowsky A., Nauseef W.M., Kelley E.E., Bauer P.M., Darley-USmar V., Shiva S., Cifuentes-Pagano E., Freeman B.A., Gladwin M.T., Pagano P.J. (2011). Oxidases and peroxidases in cardiovascular and lung disease : New Concepts in Reactive Oxygen Species Signaling. *Free Radic Biol Med.* 51 (7): 1271-88.

Goldstein S., Meyerstein D., Czapski G. (1993). The Fenton reagents. *Free Rad Biol Med.* 15: 435-45.

Góth L., Rass P., Páy A. (2004). Catalase enzyme mutations and their association with diseases. *molecular diagnostics.* 8: 141-149.

Goudable J., Favier A. (1997). Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutrition Clinique Et Métabolisme.* 11 : 115-20.

Gutteridge J.M. (1993). Free radicals in disease processes : à complication of cause and consequence. *Free Radic Res Commun.* 19 (3): 141-58.

Haleng J., Pincemail J., Defraigne J.O., Charlier C., Chapelle J.P. (2007). Le stress oxydant. *Rev Med Liege.* 62 (10): 628-638.

Halliwell B. (2006). Reactive Species and Antioxidants. *Redox Biology Is a Fundamental Theme of Aerobic Life/Plant Physiol.* 141 (2): 312-322.

Halliwell B., Gutteridge J.M.C. (2007). *Free Radicals in biology and medicine.* Fourth Edition New York, Oxford University Press. 851.

Halliwell B. (1994). Free Radicals, Antioxidants and Human Disease: Curiosity, cause or consequence. *The Lancet.* 344 (8924): 721-724.

Halliwell B. (1996). Uric acid: an example of antioxidant evaluation. In: Cadenas E, Packer L. Editors. *Handbook of antioxidants.* New York: Marcel Dekker. p: 243-256.

Halliwell B. (2006). Phagocyte-derived reactive species: salvation or suicide. *Trends Biochem Sci.* 31 (9): 509-15.

Halliwell B., Gutteridge J.M. (1986). Oxygen free radicals and iron in relation to biology and medicine: some problems and concepts. *Arch Biochem Biophys.* 246: 501-514.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Halliwell B., Gutteridge J.M. (1988). Free radicals and antioxidant protection: mechanisms and significance in toxicology and disease. *Hum Toxicol.* 7: 7-13.

Halliwell B., Gutteridge J.M.C. (1989). Free radicals in biology and medicine. 2nd edition. Clarendon Press, Oxford. p: 543.

Halliwell B., Gutteridge J.M.C. (1996). Mechanisms involved in the generation of free Radicals. *Pathologie Biologie.* 44: 6-13.

Halliwell B., Gutteridge J.M.C. (2008). Free Radicals in Biology and Medicine. 4th Edition. Oxford: Oxford University Press. 160-166.

Halliwell B., Whiteman M. (2004). Measuring reactive species and oxidative damage in vivo and in cell culture: how should you do it and what do the results mean? *Br J Pharmacol.* 142 (2): 231-55.

Halliwell B., Gutteridge J.M. (1990). Role of free radicals and catalytic metal ions in Human disease: an overview. *Methods Enzymol.* 186: 1-85.

Hamad Shareef S., Ibrahim I.A., Alzahrani A.R., Al-Medhtiy M.H., Abdulla M.A. (2022). Hepatoprotective effects of methanolic extract of green tea against Thioacetamide-Induced liver injury in Sprague Dawley rats. *Saudi Journal of Biological Sciences.* 29: 564-573.

Hargreaves B.J., Kronfeld D.S., Waldron J.N., Lopes M.A., Gay L.S., Saker K.E., Cooper W.L., Sklan D.J., Harris P.A. (2002). Antioxidant status and muscle cell leakage during endurance Exercise. *Equine Vet J Suppl.* 34: 116-121.

Harmatha J., Zídek Z., Kmoníčková E., Šmidrkal J. (2011). Immunobiological properties of selected natural and chemically modified phenylpropanoids. *Interdisc Toxicol.* 4 (1): 5-10.

Hartmann A., Niess A.M. (2000). Oxidative DNA damage in exercise. In: Handbook of oxidants and antioxidants in Exercise (Sen CK, Packer L, Hanninen O. Eds). Elsevier: Amsterdam. 195-217.

Havsteen B.H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol. Therapeut.* 96: 67-202.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. (2002). Flavonoid antioxidants: Chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 13 (10): 572-584.

Hellsten Y., Svensson M., Sjödin B., Smith S., Christensen A., Richter E.A., Bangsbo J. (2001). Allantoin formation, urate, and glutathione exchange in human muscle during submaximal exercise. *Free Radic Biol Med*. 31 (11) : 1313- 1322.

Hennebelle T. (2006). Investigation chimique et chimiotaxonomique et Pharmacologique de lamiales productrices d'antioxydants. These de Doctorat de l'Université de Lille 1, France. p: 304.

Hernandez-Ochoa L.R. (2005). Substitution de solvants et matières actives de synthèse par combine «Solvant/Actif» d'origine végétale. These de Doctorat de l'Institut National Polytechniques de Toulouse, France.

Hopkins W.G. (2003). Physiologie végétale. Ed. De Boeck Université, Bruxelles. p: 514.

Hulbert A.J. (2005). On the importance of fatty acid composition of membranes for aging. *J Theor Biol*. 234: 277-288.

Hwang I., Lee J., Huh J.Y., et al. (2012). Catalase deficiency accelerates diabetic renal Injury through peroxisomal dysfunction. *Diabetes*. 61: 728-738.

Hybertson B.M., Gao B., Bose S.K., McCord J.M. (2011). Oxidative stress in health and disease: The therapeutic potential of Nrf2 activation. *Mol Aspects Med*. 32 (4-6): 234-46.

Ibrahim Elsayed A.S., Hegazi M.A., Mostafa H.A.E., Hegazi M.M. (2015). The protective and Ameliorative effect of green tea extract on antioxidant status of brain tissue exposed to oxidative Stress. *Pyrex Journal of Biomedical Research*. 1 (5): 059-067.

Ighodaro O.M., Akinloye O.A. (2018). First line defence antioxidants-superoxide dismutase (SOD), Catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant Defence grid. *Alexandria Med J*. 54 (4): 287-293.

Jacob C., Knight I., Winyard P.G. (2006). Aspects of the biological redox chemistry of cysteine: From simple redox responses to sophisticated signalling pathways. *Biol Chem*. 387: 1385-1397.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Jacob R.A.** (1995). The integrated antioxidant system. *Nutrition Research*. 15 (5): 755-66.
- Ji L.L., Fu R., Mitchell E.W.** (1992). Glutathione and antioxidant enzymes in skeletal muscle: effects of fiber type and exercise intensity. *J Appl Physiol*. 73: 1854-1859.
- John L. Devaney Marcel A., Jansen M., Whelan W.** (2014). Spatial patterns of natural regeneration in stands of English yew (*Taxus baccata* L.); Negative neighbourhood effects. *Forest Ecology and Management*. 321: 52-60.
- Johnson R.J., Sautin Y.Y., Oliver W.J., Roncal C., Mu W., Gabriela Sanchez-Lozada L., Rodriguez-Iturbe B., Nakagawa T., Benner S.A.** (2009). Lessons from comparative physiology: Could uric acid represent a physiologic alarm signal gone awry in western society?. *J Comp Physiol B*. 179 (1): 67-76.
- Jung T., Bader N., Grune T.** (2007). Oxidized proteins: intracellular distribution and recognition by the proteasome. *Arch. Biochem. Biophys*. 462: 231-237.
- Justine P., Odile P., Carole P.** (2005). Intérêt de la supplémentation en antioxydants dans L'alimentation des carnivores domestiques. These de Doctorat de l'Université Paul-Sabatier de Toulouse, France. p: 14.
- Karnouf N.** (2009). Effet des extraits de *Capparis spinosa* L. sur la dégranulation et le chimio tactisme des neutrophiles humains. These de Magister de l'Université de Farhat Abbas, Setif, Algérie. p : 79.
- Khalil A.** (2002). Molecular mechanisms of the protective effect of vitamin e against atherosclerosis. *Can J Physiol Pharmacol*. 80 (7): 662-669.
- Khazai V., Piri K., Nazeri S., Karamian R., Zamani N.** (2011). Free radical scavenging activity and phenolic and flavonoid contents of *Echinophora platyloba* DC. *Asian J. Med. Pharm. Res*. 1 (1): 09-11.
- Kim D.W., Jeong H.J., Kang H.W., Shin M.J., Sohn E.J., Kim M.J., Ahn E.H., An J.J., Jang S.H., Yoo K.Y., Won M.H., Kang T.C., Hwang I.K., Kwon O.S., Cho S.W., Park J., Eum W.S., Choi S.Y.** (2009). Transduced human PEP-1–catalase fusion protein attenuates Ischemic neuronal damage. *Free Radic Biol Med*. 47 (7): 941-952.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Kim H.P., Son K.H., Chang H.W., Kuang S.S. (1996). Flavonoids: Potential anti-Inflammatory agents. *Nat Prod Sci.* 2 (1): 1-8.

Knopik L., Dahmani R. (2018). Intérêt des antioxydants alimentaires dans la lutte radicalaire chez le sportif. Ecole de diététique et nutrition humaine. EDNH Lille.

Krause K.H. (2004). Tissue distribution and putative physiological function of NOX family NADPH oxidases. *Jpn J Infect Dis.* 57: 28-29.

Kundu J.K., Surh Y. (2008). Cancer chemopreventive and therapeutic potential of resveratrol: Mechanistic perspectives. *Cancer Letters.* 269 (2): 243-261.

Lau A.T., Wang Y., Chiu J.F. (2008). Reactive oxygen species: current knowledge and applications in cancer research and therapeutic. *J Cell Biochem.* 104 (2): 657-667.

Lehucher-Michel M.P., Lesgards J.F., Delubac O., Stocker P., Durand P., Prost M. (2001). Stress oxydant et pathologies humaines. *La Presse médicale.* 30 : 1076-1081.

Lhuillier-Chaigneau A. (2007). Contribution à l'étude phytochimique de quatre plantes Malgaches : *Agauriasalicifolia* Hook. f. ex Oliver, *Agauriaphylla* Baker (Ericaceae), *Tambouris satriophylla* Baker (Monimiaceae) et *Embelia concinna* Baker (Myrsinaceae). These de Doctorat de l'Institut national polytechnique de Toulouse, France. p: 43.

Lin C.M., Chen C.S., Chen C.T., Liang Y.C., Lin J.K. (2002). Molecular modeling of flavonoids that inhibits xanthine oxidase. *Biochem and Biophys. Res. Commun.* 294:167-172.

Luc G., Lecerf J.M., Bard J.M., Hachulla E., Fruchart J.C., Devulder B. (1991). Cholestérol et athérosclérose. Masson, collection Abrégés, Paris.

Lyn Patrick N.D. (2006). Lead toxicity part II: The role of free radical damage and the use of antioxidants in the pathology and treatment of lead toxicity. *Altern Med Rev.* 11 (2): 114-127.

Mac Laren D. (2007). Advances in sports and exercise science series. In: Close GL, McArdle F. (Eds). *Nutrition and Sport. Antioxidants and free radicals.* Chapter 8. Elsevier. 153-75.

Macheix J., Fleuriot A., Jay-Allemand C. (2005). Les composés phénoliques des végétaux. (Ed.) Presses polytechniques et universitaires romandes. p: 1-32.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Machlin L.J., Bendich A. (1987). Free radical tissue damage: protective role of antioxidant nutrients. p: 441-445.

Mader S.S. (2010). Biologie humaine. 1^{ère} édition. Bruxelles : De Boek.

Manach C. Scalbert A. Morand C. Remesy C. Jimenez L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. American Journal of Clinical Nutrition. 79: 727-747.

Mansour M. (2009). Employers' attitudes and concerns about the employment of disabled People. International Review of Business Research Papers. 5: 209-218.

Manthey J.M. (2000). Biological properties of flavonoids pertaining to inflammation. Microcirc. 7: 28-34.

Margaritis I., Palazzetti S., Rousseau A.S., Richard M.J., Favier A. (2003). Antioxidant supplementation and tapering exercise improve exercise- induced antioxidant response. J Am Coll Nutr. 22 (2): 147-156.

Marnett L.J. (1999). Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. Mutat Res. 424 : 83-95.

Mate J.M., Perez-Gomez C., Numez de Castro I. (1999). Antioxidant enzymes and human Diseases. Clin Biochem. 32 (8): 595-603.

Mates J.M. (2000). Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen Species toxicology. Toxicol. 153 (1-3): 83-104.

Matschke V., Theiss C., Matschke J. (2019). Oxidative stress: the lowest common denominator of multiple diseases. Neural Regen Res. 14 (2): 238-241.

McKelvey T.G., Hollwarth M.E., Granger D.N., Engerson T.D., Landler U., Jones H.P. (1988). Mechanisms of conversion of xanthine dehydrogenase to xanthine oxidase in ischemic Rat liver and kidney. Am J Physiol. 254: G753-760.

McLennan H.R., Degli Esposti M. (2000). The contribution of mitochondrial respiratory complexes to the production of reactive oxygen species. J Bioenerg Biomembr. 32 (2): 153- 62.

Memon S.A., Shaikh S.A., Memon N. (2014). Effects of profenofos an endocrine disruptingchemical on leydig's cells in rabbits. J. Anim. Plant Sci. 24 (1): 167-171.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Menon S.G., Goswami P.C. (2007). A redox cycle within the cell cycle: ring in the old with the new. *Oncogene*. 26: 1101-1109.

Migdal C., Serres M. (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Médecine/sciences*. 27 : 405-12.

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

Mills G.C. (1957). Hemoglobin catabolism I glutathione peroxidase, an erythrocyte enzyme which protects hemoglobin from oxidative breakdown. *J Biol Chem*. 229 : 189-197.

Mimouni I. (2020). Le processus oxydatif et les antioxydants en pathologie humaine. These de Doctorat de l'Université Mohammed V de Rabat, Maroc. p : 110-111.

Monteil C., Mulder P., Thuillez C. (2004). Stress oxydant et insuffisance cardiaque : une cible thérapeutique utopique. *Revue de la médecine thérapeutique et Cardiologie*. 2 : 78-85.

Morandat S., Durand G., Polidori A., Desigaux L., Bortolato M., Roux B., Pucci B. (2003). PBN derived amphiphilic spin-traps I/Synthesis and study of their miscibility with polyunsaturated phospholipids. *Langmuir*. 19 (23): 9699-9705.

Morel Y., Mermoud N., Barouki R. (1999). An autoregulatory loop controlling CYP1 A1 gene expression: role of H₂O₂ and NFI. *Mol Cell Biol*. 19: 6825-6832.

Morris C.D, Carson S. (2003). Routine vitamin supplementation to prevent cardiovascular disease: a Summary of the evidence for the U.S. Preventive Services Task Force. *Ann Intern Med*. 139: 56-70.

Motohashi N., Gallagher R., Anuradha V., Gollapudi R. (2017). Co-enzyme Q10 (Ubiquinone): It's implication in improving the life style of the elderly. *Med Clin Rev*. 3 (S1): 10.

Namgoong S.Y., Son K.H., Chang H.W., Kang S.S., Kim H.P. (1994). Effects of naturally occurring flavonoids on mutagen-induced lymphocyte proliferation and mixed lymphocyte culture. *Life Sci*. 54 (5): 313-320.

Navarro-Alarcon M., Lopez-Martinez M.C. (2000). Essentiality of selenium in the human body: Relationship with different diseases. *Sci Total Environ*. 249 (1-3): 347-71.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Nicholls D.G., Ferguson S.J. (2002). Bioenergetics. 3rd edn, chs. Amsterdam: Academic Press. p: 297.

Niki E. (2010). Assessment of antioxidant capacity in vitro and in vivo. *Free Radic Biol Med.* 49 (4): 503-15.

Niki E. (2018). Oxidative stress and antioxidants: Distress or eustress?. *Free Radic Biol Med.* 124: 564.

Niki E., Yoshida Y., Saito Y., Noguchi N. (2005). Lipid peroxidation: mechanisms, inhibition, and biological effects. *Biochem Biophys Res Commun.* 338 (1): 668-76.

Nyathi Y., Baker A. (2006). Plant peroxisomes as a source of signalling molecules. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Molecular Cell Research.* 1763 (12): 1478- 1495.

Olayinka E.T., Ore A., Adeyemo O.A., Ola O.S., Olotu O.O., Echebiri R.C. (2015). Quercetin, a flavonoid antioxidant, ameliorated procarbazine-induced oxidative damage Tomurine tissues. *Antioxidants.* 4: 304-321.

Pacifici E.H., McLeod L.L., Sevanian A. (1994). Lipid hydroperoxide-induced Peroxidation and turnover of endothelial cell phospholipids. *Free radical biology and amp; Medicine.* 17 (4): 297-309.

Pal Yu., B. (1994). Cellular defences against damage from reactive oxygen species. *Physiopathological Reviews.* 74: 139-155.

Palmer R.M., Rees D.D., Ashton D.S., Moncada S. (1988). L-arginine is the physiological precursor for the formation of nitric oxide in endothelium-dependent relaxation. *Biochem Biophys Res Commun.* 153 (3): 1251-6.

Pamplona R., Portero-Otin M., Ruiz C., Gredilla R., Herrero A., Barja G. (2000). Double bond content of phospholipids and lipid peroxidation negatively correlate with maximum n longevity in the heart of mammals. *Mech Ageing Dev.* 112:169-183.

Paredi P., Kharitonov S.A., Barnes P.J. (2002). Analysis of expired air for oxidation products. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine.* 166 (1): 31-37.

Parks D.A., Williams T.K., Beckman J.S. (1988). Conversion of xanthine dehydrogenase to oxidase in ischemic rat intestine: a reevaluation. *Am J Physiol.* 254: G768-774.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Patterson R.A., Horsley E.T., Leake D.S. (2003). Prooxidant and antioxidant properties of human Serum ultrafiltrates toward LDL: Important role of uric acid. *J Lipid Res.* 44: 512-521.

Peltier J.B., Ytterberg A.J., Sun Q., van Wijk K.J. (2004). New functions of the thylakoid membrane protéome of *arabidopsis thaliana* revealed by a simple, fast, and versatile fractionation strategy. *J. Biol. Chem.* 279: 49367-49383.

Penna C., Mancardi D., Rastaldo R., Pagliaro P. (2009). Cardio protection: A radical view free radicals in pre and post conditioning. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) – Bioenergetics.* 1787 (7): 781-793.

Pham-Huy A.L., He H., Pham-Huy C. (2008). Free radicals, antioxidants in disease and health: *Int J Biomed Sci.* 4: 89-96.

Pietta P.G. (2000). Flavonoids as antioxidants. *J Nat Prod.* 63 : 1035-1042.

Pincemail J., Bonjean K., Cayeux K., Defraigne J.O. (2002). Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Nutrition clinique et métabolisme.* 16 : 233-239.

Pincemail J., Meurisse M., Limet R., Defraigne J.O. (1999). L'évaluation du stress oxydatif d'un individu : une réalité pour le médecin. *Vaisseaux, Cœur, Poumon.* 4 (5).

Pincemail J., Karine B., Karine C., Jean-Olivier D. (2002). Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. Physiological action of antioxydant defences. *Nutritio clinique et métabolisme.* 16 (6): 233-239.

Pirbalouti A., Hashemi M., Ghahfarokhi F. (2013). Essential oil and chemical compositions of wild and cultivated *thymus daenensis* Celak and *thymus vulgaris* L. *Industrial of Crops and Products.* 48: 43-48.

Pittaluga M., Parisi P., Sabatini S., Ceci R., Caporossi D., Valeria Catani M., Savini I., Avigliano L. (2006). Cellular and biochemical parameters of exercise-induced oxidative stress: Relationship with training levels. *Free Radic Res.* 40(6): 607-614.

Polyakov N.E., Leshina T.V., Salakhutdinov N.F., Konovalova T.A., Kispert L.D. (2006). Antioxidant and redox properties of supramolecular complexes of carotenoids with beta-glycyrrhizic acid. *Free Radic Biol Med.* 40 (10) : 1804-1809.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Portes E. (2008). Synthèse et études de tétrahydrocurcuminoïdes : propriétés photochimiques et antioxydantes : applications à la préservation de matériaux d'origine naturelle. These de Doctorat de l'Université de Bordeaux 1, France.

Pourbabaki R., Khadem M., Samiei S., Hasanpour H., Shahtaheri S.J. (2020). The protective effect of rosemary in mitigating oxidative stress induced by chlorpyrifos in rat kidney. *Journal of Health and Safety at Work*. 10 (2): 24-29.

Powell S.R. (2000). The antioxidant properties of zinc. *J Nutr*. 130: 1447S-54S.

Priyadarsini K.I. (2005). Molecular mechanisms involving free radical reactions of antioxidants and radioprotectors. *Founder's Day Special*. 1-6.

Puppo A. (1992). Effect of flavonoids on hydroxyl radical formation by fenton-type reactions; influence of the iron chelator. *Phytochem*. 31 (1): 85-88.

Quinzii C.M., DiMauro S., Hirano M. (2007). Human coenzyme Q 10 deficiency. *neurochemical research*. 32 (4-5): 723-727.

Qutub A.A, Popel A.S. (2008). Reactive oxygen species regulate hypoxia-inducible factor 1 α differentially in cancer and ischemia. *Mol Cell Biol*. 28 (16): 5106-19.

Rahman I., Biswas S.K., Kode A. (2006). Oxidant and antioxidant balance in the airways and airway diseases. *Eur j pharmacol*. 533: 222-239.

Rahman K. (2007). Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging*. 2 (2): 219-236.

Raman Arjun V., Berry M.J. (2011). Selenoproteins in cellular redox regulation and Signaling, oxidative stress in vertebrates and invertebrates: Molecular Aspects of Cell Signaling. 195-208.

Ramirez D.C., Gomez-Mejiba S.E., Corbett J.T., Deterding L.J., Tomer K.B., Mason R.P. (2008). Cu/Zn-Superoxide dismutase-driven free radical modifications: copper and carbonate radical anion-initiated protein radical chemistry. *Biochemical Society*. 10: 1-25.

Rao A.V., Rao L.G. (2007). Carotenoids and human health. *Pharmacol Res*. 55(3): 207-216.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Rapoport R., Sklan D., Hanukoglu I. (1995). Electron leakage from the adrenal cortex mitochondrial p450 scc and P450 c11 systems: NADPH and steroid dependence. Arch Biochem Biophys. 317: 412-416.

Reilly C. (2006). Selenium in food and health, 2^{ème} edition. New York, Springer.

Ribeiro M.A., Bernardo-Gil M.G., Esquivel M.M. (2001). Melissa officinalis, L: study of antioxidant activity in supercritical residues. J Supercritical Fluids. 21:51-60.

Ronald S.L. (2011). Implication des espèces réactives de l'oxygène dans le contrôle central de l'osmorégulation. These de Doctorat de l'Université Paris VI Pierre et Marie Curie, France.

Sainvitu R., Nott K., Richard G., Blecker C., Jérôme C., Wathelet J.P., Paquot M., Deleu M. (2012). Structure, properties and obtention routes of flaxseed lignan secoisolariciresinol. A review, Biotechnol. Agron.Soc.Environ. 16 (1) : 115-124.

Sanago R. (2006). Le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle. These de Doctorat de l'Université Bamako, Mali. p: 53.

Sanchez C. (2017). Reactive oxygen species and antioxidant properties from mushrooms. Synthetic and Systems Biotechnology. 2:13-22.

Santoro M., Zygodlo J., Giordano W., Banchio E. (2011). Volatile organic compounds from rhizobacteria increase biosynthesis of essential oils and growth parameters in peppermint (mentha piperita). Plant Physiology and Biochemistry. 49: 1177-1182.

Sarni-Manchado P., Cheynier V. (2006). Les polyphénols en agroalimentaire. Ed. Tec & Doc, Paris. p : 2-10.

Sautin Y.Y., Nakagawa T., Zharikov S., Johnson R.J. (2007). Adverse effects of the classic antioxidant uric acid in adipocytes: NADPH oxidase-mediated oxidative/nitrosative stress. Am J Physiol Cell Physiol. 293 (2): 584-596.

Sayre L.M., Moreira P.I., Smith M.A., Perry G. (2005). Metal ions and oxidative protein modification in neurological disease. Ann Is Super Sanità. 41 (2):143-164.

Schauenberg P., Paris F. (2006). Guides des plantes médicinales analyse, description et utilisation de 400 plantes. Edition delachaux et niestlé, Paris. p : 33-34.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Schrader M., Fahimi H.D. (2006). Peroxisomes and oxidative stress. *Biochimica Et Biophysica Acta-Molecular Cell Research*. 1763: 1755-1766.

Scopel, R., Falcao, A., Aline, M., Rafael, N., Almeida, H., Gandolfi, C., Rubem, M., Vargas E. (2014). Supercritical fluid extraction from *syzygium aromaticum* buds: phase equilibrium, mathematical modeling and antimicrobial activity. *The Journal of Supercritical fluids*. 56 : 1234-1244.

Sebai M., Boudali M. (2012). La phytothérapie entre la confiance et méfiance [Mémoire]. Chlef : Institut de formation paramédical.

Sekli Belaid F. (2012). Fonctionnalisation de surfaces d'électrodes par un film de poly (3,4-éthylènedioxythiophène PEDOT pour l'élaboration de micro-capteurs spécifique des acides ascorbique et urique : application à l'étude des propriétés anti-oxydants du sérum sanguin. These de Doctorat de l'Université de Toulouse 3 Paul Sabatier, France. p: 18.

Shidfar F., Keshavarz A., Jallali M., Miri R., Eshraghian M. (2003). Comparison of the effects of Simultaneous administration of vitamin C and omega-3 fatty acids on lipoproteins, apo A-I, Apo B, and malondialdehyde in hyperlipidemic patients. *Int J Vitam Nutr Res*. 73 (3) : 163-170.

Shils M.E., Shike M., Ross A.C., Caballero B., Cousins R.J. (2006). *Modern Nutrition in Health and Disease*. Tenth Edition. Lippincott Williams & Wilkins.

Shiv K. (2011). Free Radicals and Antioxidants: Human and Food System. *Adv. Appl. Sci. Res*. 2 (1): 129-135.

Sies H. (1991). Oxidative stress: from basic research to clinical application. *Am JMed*. 91: 31-38.

Sies H. (1993). Strategies of antioxidant defense. *Eur J Biochem*. 215 (2): 213-9.

Sohal R.S., Mockett R.J., Orr W.C. (2002). Mechanisms of aging: an appraisal of the oxidative stress hypothesis. *Free Rad Biol Med*. 33 (5): 575-86.

Solène J. (2012). La qualité des huiles essentielles et son influence sur leur efficacité et sur leur Toxicité. These de Doctorat de l'Université de Lorraine, France.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Stahl W., Sies H. (2005). Bioactivity and protective effects of natural carotenoids. *Biochim Biophys Acta*. 1740 (2): 101-107.

Stark G. (2005). Functional consequences of oxidative membrane damage. *J Membr Biol*. 205 (1): 1-16.

Steven J., Clifton K., Ward D., Ranner S. (1997). The status of juniper *Juniperus communis* L. In northeast England. *Biological Conservation*. 97: 67-77.

Stöckigt J., Sheludk Y., Unger M., Gerasimenko I., Warzecha H., Stöckigt D. (2002). High performance liquid chromatographic, capillary electrophoretic and capillary electrospray ionisation mass spectrometric analysis of selected alkaloid groups. *Journal of Chromatography A*. 967 (1): 85-113.

Tadeusz A. (2007). *Alkaloids – Secrets of Life, Alkaloid Chemistry, Biological significance, Applications and Ecological Role*, Elsevier.

Therond P. (2006). Stress oxydant dommages créés aux biomolécule (lipides, protéines, ADN) par le stress oxydant. *Ann Pharm Fr*. 64 : 383-3.

Traber M.G., Atkinson J. (2007). Vitamin E, antioxidant and nothing more. *Free Rad Biol Med*. 43: 4-15.

Tsai Y.C., Wang Y.H., Liu Y.C. (2017). Over expression of PCNA attenuates oxidative Stress-Caused Delay of Gap-Filling during Repair of UV-Induced DNA Damage. *J Nucleic Acids*. 8154646.

Tu W., Wang H., Li S., Liu Q. & Sha H. (2019). The anti-inflammatory and anti-oxidant mechanisms of the Keap1/Nrf2/ARE signaling pathway in chronic diseases. *Aging Disease*. 10 (3): 637-648.

Turrens J.F. (1997). Superoxide production by the mitochondrial respiratory chain. *Bioscience Rep*. 17: 3-8.

Turrens J.F., Freeman B.A., Crapo J.D. (1982). Hyperoxia increases H₂O₂ release by lung mitochondria and microsomes. *Arch Biochem Biophys*. 217: 411-421.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T.D., Mazur M., Telser J. (2007). Free Radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol.* 39 (1): 44-84.

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

Van Helden Y.G.J., Keijer J., Knaapen A.M., Heil S.G., Briedé J.J., van Schooten F.J., Godschalk R.W.L. (2009). B-Carotene metabolites enhance inflammation-induced oxidative DNA Damage in lung epithelial cells. *Free Rad Biol Med.* 46: 299-304.

Van Stijn M.F., Ligthart-Melis G.C., Boelens P.G., Scheffer P.G., Teerlink T., Twisk J.W., Houdijk A.P., Van Leeuwen P.A. (2008). Antioxidant enriched enteral nutrition and oxidative stress after major gastrointestinal tract surgery. *World J Gastroenterol.* 14 (45): 6960-6969.

Vasconcelos S.M.L., Goulart M.O.F., Moura J.B.F., Manfredini V., Benfato M.S., Kubota L.T. (2007). Espécies reativas de oxigénio et de nitrogénio, antioxydants e marcadores de dano oxidativo em sangue humano : principais métodos analiticoa para sua determinação. *Quim Nova.* 30 (5): 1323-1338.

Vertuani S., Angusti A., Manfredini S. (2004). The antioxidants and pro-antioxidants network: an overview. *Curr. Pharm. Des.* 10: 1677-1694.

Waring W.S., Convery A., Mishra V., Shenkin A., Webb D.J., Maxwell S.R. (2003). Uric acid reduces Exercise-induced oxidative stress in healthy adults. *Clin Sci (Lond).* 105 (4): 425-430.

Wolin M.S. (1996). Reactive oxygen species and vascular signal transduction mechanisms. *Microcirculation.* 3 (1): 1-17.

Wolinsky I. (1998). Nutrition in exercise and sport. 3th Edition. CRC Press, New York.

Woodhead M., Mark A., Rex Brennan T., Ronnie J., Mcnicol H., Davies V. (1998). Cloning and characterisation of the cDNA clones of five genes that are differentially expressed during ripening in the fruit of blackcurrent (*Ribes nigrum* L.). *Journal of Plant Physiology.* 153: 381-393.

RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Yu B.P. (1994). Cellular defenses against damage from reactive oxygen species. *Physiol Rev.* 74: 139-162.

Yusuf Y. (2006). Novel uses of catechins in foods. *Trends Food Sci. Tech.* 17: 64-71.

Zbadi R., Mohti H., Moussaoui F. (2018). Stress oxydatif : évaluation du pouvoir antioxydant de quelques plantes médicinales. *Médecine translationnelle.* 24 (2): 134-141.

Zelko I.N., Mariani T.J., Folz R.J. (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.* 33 (3): 337-49.

Zenk M.H., Juenger M. (2007). Evolution and status of the phytochemistry of nitrogenous compounds. *Phytochemistry.* 68: (22-24): 2757-2772.

Zhang L., Jope R.S. (1999). Oxidative stress differentially modulates phosphorylation of ERK, p38 and CREB induced by NGF or EGF in PC12 cells. *Neurobiol Aging.* 20 (3): 271-8.