



**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**UNIVERSITE ABBES LEGHROUR - KHENCHELA**

**Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie**

**DEPARTEMENT DE BIOLOGIE**

**MEMOIRE**

En vue de l'obtention du diplôme

**MASTER académique en Biochimie Appliquée**

Filière : **Sciences Biologiques**

Option : **Biochimie Appliquée**

**Thème :**

**Caractérisation phytochimique et étude de  
certaines activités biologiques de la plante  
médicinale *Rheum palmatum***

**Présenté par**

KOB ASSIA

**Soutenu le 26/08/2020**

**Jury de soutenance :**

**Présidente : M<sup>me</sup>. Bouhalit samira (M.C.B) Univ. Abbès Laghrouour-Khenchela**

**Promoteur : M. MAMAAR Hichem (M.C.B) Univ. Abbès Laghrouour-Khenchela**

**Examineur : M<sup>me</sup>. ARAB Yasmine (M.A.A) Univ. Abbès Laghrouour-Khenchela**

2019/2020

# **Remerciements**

*Mes remerciements les plus profondes et inexprimables, d'adressent avec tout à **Allah** le tout puissant, de m'avoir accordé la force, la santé et le courage afin de pouvoir accomplir ce modeste travail.*

*J'exprime mes plus vifs remerciements à **M. MAAMAR Hichem**, directeur de ce mémoire, pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant d'encadrer ce travail, de le diriger avec tout de compétence. Sa gentillesse, sa disponibilité et la qualité de ses conseils m'ont amené à terme de ce travail.*

*Mes très profondes reconnaissances et mes sentiments les plus sincères vont également à **M<sup>me</sup>. Bouhalit samira**, pour l'honneur qu'elle m'a fait en acceptant de présider ce Jury de mémoire. Les plus grandes leçons ne sont pas tirées d'un livre mais d'un enseignant tel que vous.*

*Je suis également reconnaissante à **M<sup>me</sup>. ARAB Yasmine**, pour m'avoir fait l'honneur d'examiner ce travail afin de m'aider à avancer encore vers d'autres horizons. Je suis très honorée de sa présence.*

*Je tiens à remercier tous **mes enseignants**, pour leurs conseils scientifiques, leurs précieuses aides et leur encadrement de haut niveau qui m'ont permis de progresser tout au long de mon parcours éducatif.*

*Je remercie infiniment **M. Benghanem Moncif**, pour son aide et son encouragement.*

# Dédicace

*A ma chère mère*

*« La maman, c'est à la fois un nid et un horizon » J.Gastladi*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que tu mérites pour les sacrifices que tu n'as cessé de me donner depuis ma naissance, tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études.*

*Merci pour ta prière et ta bénédiction qu'ont été d'un grand secours tout au long de ma vie.*

*Quoique je dis et écris, je ne pourrais exprimer ma grande affection et ma profonde reconnaissance. J'espère ne jamais le décevoir, ni trahir ta confiance et tes sacrifices.*

*Je te dédie ne seulement ce travail, mais tout mon parcours en témoignage de mon profond amour.*

*Puis Allah, le tout puissant, te préserver et t'accorder la santé, la longue vie et le bonheur.*

*♥Je t'aime ♥*

*A la mémoire de ma grand-mère*

*J'aurais tant aimé que tu sois présente, que tu reposes dans le paradis d'Allah.*

*A ma chère **Samah**, qui m'est le père et la mère, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour et l'affection que je porte pour toi. Mon ange gardien et mon fidèle accompagnant dans les moments les plus délicats de cette vie. Je te dédie ce travail avec tous mes vœux de santé et de bonheur.*

*A ma chère **Ahlem**, une sœur comme on ne peut trouver nulle part ailleurs, aucune dédicace ne peut exprimer la profondeur des sentiments fraternels et d'amour, d'attachement que j'éprouve à ton égard.*

*A **Abdelhalim**, à tous les moments d'enfance passés avec toi. Puisse nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus.*

*A mon oncle **Mourad et sa famille**, vous avez toujours été présent pour les bons conseils et les joyeux moments. Veuillez trouver dans ce modeste travail ma reconnaissance pour tous vos efforts.*

*A mon beau frère **Aziz**, que Allah t'assites.*

*A **Noureddine Hamdaoui**, un remerciement particulier et sincère pour tes efforts, et encouragement pendant toutes ces années.*

*Un dédicace particulier au sourire de notre famille ♥**Taim**♥, que Allah te protéger, te procurer santé et longue vie.*

*A mes amies de toujours, en souvenir de notre sincère et profonde amitié et des moments agréables que nous avons passés ensemble.*

*A tous ceux qui contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce travail.*

## Liste des abréviations

**ABTS:** Acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulphonique).

**BHT:** 2,6-di-tert-butyl-4-méthoxyphénol.

**Cox:** Cyclooxygénase.

**CytP450:** Cytochromes P450.

**DMAPP:** 3,3-démithyallyle pyrophosphate.

**DMSO:** Diméthylsulfoxyde.

**DPPH:** Diphénylpicrylhydrazyl.

**DPPH<sup>·</sup>:** Radical de diphénylpicrylhydrazyl.

**Eq:** Equation.

**ERN:** Espèces réactives de l'azote.

**ERO:** Espèces réactives de l'oxygène.

**FRAP:** Ferric reducing antioxidant power.

**GP<sub>x</sub>:** Glutathion peroxydase.

**GR:** Glutathion réductase.

**GSH:** Glutathion résuit.

**GSSG:** Glutathion oxydé.

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** Superoxyde de l'oxygène.

**IL :** Interlukin.

**LOK:** lipioxygénases.

**MH:** Muller Hinton.

**MTC:** Médecine traditionnelle chinoise.

**N/ha**: Les quantités d'azote minéral présentes dans le profil de sol.

**NADPH**: Nicotinamide adénine dinucléotides phosphate.

**NO•**: Monoxyde d'azote.

**NO<sub>2</sub>**: Monoxyde d'azote.

**NO<sub>2</sub><sup>-</sup>**: Ion nitrate stable.

**N<sub>2</sub>O<sub>3</sub>**: Trioxyde d'azote.

**NOS**: Enzyme d'oxyde nitrique synthase.

**O<sub>2</sub><sup>-</sup>**: Ion peroxyde.

**<sup>1</sup>O<sub>2</sub>**: Oxygène singulet.

**OH•**: Radical hydroxyle.

**ORAC**: acronyme de Oxygen Radical Absorbance Capacity.

**pH**: Potentiel hydrique.

**PRR**: Pathogen Recognition.

**RO<sup>2</sup>•**: Radical libre peroxyde.

**ROO•**: Peroxyde.

**RL**: Radicaux libres.

**SODs**: Superoxyde dismutases.

**XO**: Xanthine oxydase.

**TEAC**: Trolox equivalent antioxidant capacity.

**TLR**: Toll Like Receptor.

**TNF**: Facteur de nécrose tumorale.

**TP**: Total de polyphénols.

**UFC**: Unité formant colonie.

## Liste des tableaux

<b>Numéro de tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Numéro de page</b>
<b>Tableau 1</b>	Le pourcentage d'utilisation de la médecine traditionnelle dans le monde	3
<b>Tableau 2</b>	Exemples de dérivés de l'acide benzoïque	19
<b>Tableau 3</b>	Exemples de dérivés de l'acide cinnamique	20
<b>Tableau 4</b>	Les principales formes des radicaux libres générés par les systèmes biologiques	37
<b>Tableau 5</b>	Tests de l'activité antioxydante <i>in vitro</i>	50
<b>Tableau 6</b>	Classes des antibiotiques et leurs mécanismes d'action	53
<b>Tableau 7</b>	L'activité antibactérienne de <i>Rheum palmatum</i> et de <i>Rheum officinale</i> envers les souches bactériennes d'essai.	65

## Liste des figures

<b>Numéro de figure</b>	<b>Titre</b>	<b>Numéro de page</b>
<b>Figure 01</b>	Avis des médecins sur l'utilisation des plantes médicinales	6
<b>Figure 02</b>	Les différentes perturbations des bilans biologiques suite à l'usage des plantes	8
<b>Figure 03</b>	Quelques photos de <i>Rheum palmatum</i> , (A) la plante entière, (B) les fleurs, (C) les tiges, (D) la feuille	12
<b>Figure 04</b>	Les voies de synthèse des métabolites primaires et secondaires	15
<b>Figure 05</b>	La voie de shikimate (la biosynthèse de chorismate)	17
<b>Figure 06</b>	La classification des composés polyphénoliques	18
<b>Figure 07</b>	La structure des acides phénols	19
<b>Figure 08</b>	Premières étapes de la biosynthèse des stilbènes	21
<b>Figure 09</b>	La structure et forme Trans- et Cis-stilbène	22
<b>Figure 10</b>	Structure chimique du trans-resvératrol	22
<b>Figure 11</b>	Combinaison d'un benzène avec un pyrane en une coumarine	23
<b>Figure 12</b>	La voie de biosynthèse des coumarines	24
<b>Figure 13</b>	A, B, et C structures des alcools formant les lignanes ; D et E exemples des lignanes	25
<b>Figure 14</b>	La biosynthèse des lignines	26
<b>Figure 15</b>	La structure de base des flavonoïdes	27
<b>Figure 16</b>	La voie de biosynthèse des flavonoïdes	28
<b>Figure 17</b>	Quelques exemples de flavonoïdes	29
<b>Figure 18</b>	Structures de base des tanins hydrolysables	30
<b>Figure 19</b>	Les molécules monomères des tanins condensés	31

<b>Figure 20</b>	La structure d'isoprène	32
<b>Figure 21</b>	La diversité des terpènes selon le nombre d'unités isopréniques	33
<b>Figure 22</b>	Acides aminés précurseurs d'alcaloïdes	34
<b>Figure 23</b>	Réactions admises pour la biosynthèse d'alcaloïdes	34
<b>Figure 24</b>	Quelques exemples d'alcaloïdes et leurs précurseurs	35
<b>Figure 25</b>	Formation des espèces réactives de l'oxygène	39
<b>Figure 26</b>	Sources endogènes et exogènes des radicaux libres	40
<b>Figure 27</b>	Principaux dommages cellulaires induits par les radicaux libres et provoqués sur l'ADN, protéines et lipides	43
<b>Figure 28</b>	Les classes d'antioxydants naturels	44
<b>Figure 29</b>	Les réactions du cycle Cycle Asada-Halliwell-Foyer	45
<b>Figure 30</b>	Formules développées du glutathion réduit (A) et du glutathion oxydé (B)	46
<b>Figure 31</b>	Le transport d'électrons au niveau de la chaîne respiratoire	47
<b>Figure 32</b>	Structure de la vitamine C	48
<b>Figure 33</b>	La régénération de vitamine E à partir de la vitamine C	48
<b>Figure 34</b>	Structures de Trolox <sup>®</sup> , BHT, BHA I et II	49
<b>Figure 35</b>	Exemple d'une structure bactérienne	51
<b>Figure 36</b>	Les différents mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques	55
<b>Figure 37</b>	Réaction de test DPPH (2,2 diphényl -1-picryl hydrazyle)	60

# Résumés

## **Résumé**

La thérapie par les plantes médicinales marque un tournant dans la prise en charge de nombreuses maladies intractables, en raison de leur impact positif sur la santé et leur teneur en composants aux propriétés thérapeutiques.

Aujourd'hui, il existe plusieurs profils de patients qui tournent vers la phytothérapie afin d'être en accord avec un mode de vie global tourné vers la nature.

Dans ce contexte, l'objectif de ce travail est de mettre en évidence la médecine traditionnelle et l'importance de la plante médicinale « *Rheum palmatum* ».

Selon les études précédentes, la plante *Rheum palmatum* a révélé un taux important de métabolites secondaires. De plus, les résultats montrent que la plante a une activité antioxydante et une activité antimicrobienne. À partir de ces données, la *Rheum palmatum* possède un fort pouvoir pharmacologique.

**Mots clés :** *Rheum palmatum*, médecine traditionnelle, activité antioxydante, activité antibactérienne, extraction.

## ***Abstract***

Therapeutics with medicinal plants marks a turning point in the management of many intractable diseases, due to their positive impact on health and their content in components with therapeutic properties.

Today, there are several patient profiles that turn to herbal medicine in order to be in tune with an overall nature-oriented lifestyle.

In this context, the objective of this work is to highlight traditional medicine and the importance of the medicinal plant "*Rheum palmatum*".

According to previous studies, the *Rheum palmatum* plant has shown a high level of secondary metabolites. In addition, the results show that the plant has antioxidant and antimicrobial activities. From these data, the *Rheum palmatum* has a strong pharmacological power.

**Keywords:** *Rheum palmatum*, traditional medicine, antioxidant activity, antibacterial activity, extraction.

## الملخص

يمثل العلاج بالنباتات الطبية نقطة تحول في إدارة العديد من الأمراض المستعصية، نظرًا لتأثيرها الإيجابي على الصحة ومحتواها من مكونات ذات خصائص علاجية.

حالياً ، هناك العديد من المرضى الذين يلجؤون إلى طب الأعشاب و ذلك ليتوافقوا مع أسلوب حياة موجه نحو الطبيعة.

في هذا السياق ، يهدف هذا العمل إلى تسليط الضوء على الطب التقليدي وأهمية النبات الطبي " الراوند".

وفقاً للدراسات السابقة ، أظهر نبات الراوند مستوى عالٍ من المستقلبات الثانوية. بالإضافة إلى ذلك ، أظهرت النتائج أن النبات له نشاط مضاد للأكسدة ونشاط مضاد للميكروبات. من هذه البيانات، نستنتج أن نبات الراوند يمتلك قوة دوائية معتبرة.

الكلمات المفتاحية: الراوند ، الطب التقليدي ، النشاط المضاد للأكسدة ، النشاط المضاد للبكتيريا ، الاستخلاص.

## Table de matières

Listes des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Résumés	
Introduction.....	01
<b>Chapitre I.....La phytothérapie et les plantes médicinales</b>	
1. La phytothérapie.....	03
2. Les plantes médicinales.....	05
2.1. Parties utilisées.....	06
2.2. Principes actifs.....	07
2.3. Toxicité des plantes médicinales.....	08
2.4. Importance des plantes médicinales.....	08
<b>Chapitre II.....Généralité sur la plante étudiée</b>	
1. Généralité.....	10
2. Position systématique.....	11
3. Répartition géographique.....	11
4. Description botanique .....	11
5. Synonymes de <i>Rheum palmatum</i> .....	13
6. Aspect pharmacologique.....	13
7. Aspect phytochimique.....	14
<b>Chapitre III.....Les métabolites secondaires</b>	
1. Généralité.....	15
2. Métabolites secondaires.....	15
2.1. Classifications des métabolites secondaires.....	16
2.1.1. Les composés phénoliques.....	16
2.1.1.1. Classe des non-flavonoïdes.....	19
2.1.1.2. Classe des flavonoïdes.....	27
2.1.2. Les terpènes.....	32
2.1.3. Les alcaloïdes.....	33
<b>Chapitre IV.....Les activités biologiques</b>	

1. Activité antioxydante.....	37
1.1. Le stress oxydatif.....	37
1.2. Les radicaux libres.....	37
1.2.1. Espèces réactives de l’oxygène.....	39
1.2.2. Espèces réactives de l’azote.....	41
1.2.3. Sources des ERO et ERN.....	42
1.3. Les antioxydants.....	43
1.3.1. Types d’antioxydants.....	44
1.3.1.1. Antioxydants naturels.....	44
1.3.1.2. Antioxydants synthétiques.....	49
1.3.2. Mécanismes d’action des antioxydants.....	49
1.4. Méthodes d’évaluation de l’activité antioxydante in vitro.....	50
2. Activité antibactérienne.....	51
2.1. Bactérie.....	51
2.2. Culture des bactéries.....	51
2.3. Les antibiotiques.....	52
2.3.1. Classification des modes d’action des antibiotiques.....	52
2.4. La résistance des bactéries aux antibiotiques.....	54
2.4.1. Types de résistance.....	55
<b>Chapitre V.....Méthodes d’extraction des métabolites secondaires et</b>	
<b>évaluation des activités biologiques</b>	
1. Méthodes d’évaluation des métabolites secondaires.....	57
1.1. Extraction solide-liquide.....	57
1.2. Criblages phytochimiques.....	58
2. Evaluation des activités biologiques.....	60
2.1. Evaluation de l’activité antioxydante.....	60
2.2. Evaluation de l’activité antibactérienne.....	61
3. Activités biologiques de <i>Rheum palmatum</i> .....	63
3.1. Activité antioxydante.....	63
3.2. Activité antibactérienne.....	65
Conclusion.....	67
Références bibliographiques	

# **Introduction**

## Introduction

---

### Introduction

L'utilisation de la phytothérapie existe depuis la nuit des temps, l'homme a eu recours aux plantes non seulement pour sa nourriture mais aussi pour se soigner. Au fil des siècles, la connaissance des plantes médicinales se transmet de génération en génération (**Grenez, 2019**), et concerne un grand nombre de civilisations. Tous les manuscrits proviennent de la Grèce antique, du Moyen Age arabe, du Moyen Age occidental et mêmes Chinois, montrent que les plantes constituent une source intéressante de nouveaux composés bioactives (**Martin, 2017**).

D'ailleurs, depuis les années 80, les plantes médicinales ont fait un retour en force, s'appuyant sur des valeurs sûres testées depuis de longues années par nos ancêtres (**WHO, 2004**). Plusieurs facteurs sont derrière ce regain d'intérêts tels que : les habitudes socioculturelles des populations, l'existence des maladies pour lesquelles il n'y a pas de traitement efficace (**Duke, 1993 ; Paul, 1994**), le coût moins élevé que les médicaments conventionnels, la relative disponibilité surtout dans les régions éloignées, la méfiance vis-à-vis des produits de synthèse ou tout simplement l'envie de consommer " Bio" (**WHO, 2004**), de plus, les plantes médicinales se révèlent souvent plus efficace grâce à leur libération progressive dans l'organisme (**D'andreta, 1969**), leurs propriétés thérapeutiques sont dues à la présence de centaines, voire des milliers de composés naturels bioactifs appelés: les métabolites secondaires. Ces derniers sont par la suite accumulés dans différents organes et parfois dans des cellules spécialisées de la plante (**Tabuti, 2003**).

En Chine, la médecine traditionnelle est utilisée depuis des millénaires d'années et basée sur des concepts ancestraux et proches de la nature, en offrant une vision holistique de l'homme et envisage, la maladie, le diagnostic et la thérapie (**Maud, 2015**). Cette discipline consigne dans le traité de « Shénnóng Běncǎo Jīng » plus que 365 substances médicinales dont 252 plantes (**Chassard, 2017**), que la Rhubarbe (Da ou Ta –Hang), l'un des médicaments chinois les plus utilisés pour contrôler diverses maladies (**Wei et al, 2020**).

C'est pourquoi, nous nous intéressés à étudier le *Rheum palmatum*. Cette espèce appartient à la famille des polygonacées (**Öztürk et al, 2007**), et pousse dans les régions de Sichuan, Gansu et Qinghai. Elle est souvent utilisée dans la médecine chinoise pour le traitement de la constipation, de la stagnation sanguine, de l'hépatite de la pancréatite, de

## Introduction

---

cholécystite, de gastrite de l'hypertension, de l'hyperlipidémie, de l'artériosclérose et de l'insuffisance rénale chronique. On rapporte que les principes actifs de *Rheum palmatum* sont considérés comme composants responsables de nombreuses activités biologiques et pharmacologiques y compris les activités antibactériennes, antioxydantes, anti fongiques, antivirales, anti cancéreuses (Chen et al, 2020).

Le présent travail représente une étude bibliographique scindé en cinq chapitres dont :

- Le premier chapitre : est relatif aux aspects de la phytothérapie et les plantes médicinales.
- Le deuxième chapitre : inclut la représentation de l'espèce végétale étudiée « *Rheum palmatum* ».
- Le troisième chapitre : comprend les connaissances portant sur les métabolites primaires et secondaires.
- Le quatrième chapitre : définit les activités biologiques existantes dans le monde végétal.
- Le dernier chapitre : en rappelant sur les méthodes d'extractions des métabolites secondaires, les protocoles d'évaluation des activités biologiques ainsi que les activités biologiques de *Rheum palmatum*.

**Partie**  
**bibliographique**

# **Chapitre I**

## **La phytothérapie et les plantes médicinales**

## 1. La phytothérapie

Le terme « phytothérapie » comporte étymologiquement de deux radicaux grecques *phuton* et *therapeia* qui correspondent respectivement à plante et traitement (**Ghabrier, 2010**).

La phytothérapie est la propriété de la médecine destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes (**Charles et al, 2017**), cette discipline utilise la plante toute entière ou en partie (fleur, feuille, tige, racine), ou comme extrait (décoctions, distillats, huile essentiel) (**Laccourreye et al, 2017**). Son efficacité thérapeutique est basée sur l'effet combiné de plusieurs principes actifs des plantes (**Li et al, 2020**).

L'organisation mondiale de la santé (OMS) apprécie qu'environ 80% de la population mondiale dépend de l'utilisation des plantes médicinales comme première source de remède (**Enam et al, 2007**), le tableau (1) indique le pourcentage d'utilisation des plantes médicinales par les populations.

**Tableau 1** : Le pourcentage d'utilisation de la médecine traditionnelle dans le monde (**Bensalek, 2018**).

Pays	Importance de l'utilisation de la médecine traditionnelle
<b>Afrique</b>	Utilisée par 80% de la population locale pour les soins primaires
<b>Australie</b>	Utilisée par 49% des adultes
<b>Chine</b>	Complètement intégrée dans les systèmes de santé. 95% des Hôpitaux ont des unités de médecine traditionnelle
<b>Inde</b>	Largement utilisée. 2860 Hôpitaux ont des unités de médecine traditionnelle
<b>Japon</b>	72% des médecins reconnaissent la médecine traditionnelle
<b>Vietnam</b>	Complètement intégrée dans les systèmes de santé. 30% de population se soignent par la médecine traditionnelle
<b>Pays occidentaux</b>	La médecine traditionnelle n'est pas intégrée dans les systèmes de soins modernes

- |  |   |
|--|---|
|  | <ul style="list-style-type: none"><li>* France : 75% de la population ont recours à la médecine traditionnelle.</li><li>* Etat-Unis : de 29 à 42% de la population utilisent la médecine complémentaire</li></ul> |
|--|---|

L'histoire de la phytothérapie est liée à celle de l'humanité, car dans toutes les cultures on a toujours compté sur les valeurs curatives des plantes pour soigner et guérir les hommes (**Rabah, 2016**). Le plus ancien témoignage de l'art de guérir connu sur la thérapie par les plantes est gravé sur une tablette d'argile, rédigé par les Sumériens en caractères cunéiformes 3000 ans avant le Jésus-Christ, ils utilisaient des drogues tels le saule, la rue, l'opium ou encore la jusquiame (**Bellamine, 2017**). Un autre document témoigne de l'application des plantes médicinales nous vient d'Egypte. Il constitue le manuscrit de connaissances médicales le plus volumineux connus à ce jour datant de cette époque. Il s'agit de Papyrus d'Ebers écrit à Thèbes en 1600 ans avant Jésus-Christ. Ce Papyrus renferme plus de 700 formules magiques, recettes et remèdes dont les formes sont diverses et complexe : collyres, bains de bouches, infusions, décoctions, pilules, cataplasmes, suppositoires... Contrairement aux tablettes sumériennes, la durée du traitement et les heures d'administration figurent sur le papyrus, de même que les proportions des ingrédients utilisés pour la fabrication des remèdes (**Jorite, 2015 ; Bellamine, 2017**).

Certaines cultures, notamment en Chine perpétuent depuis des siècles une longue tradition d'herboristerie (**Rabah, 2016**). L'utilisation de la médecine traditionnelle chinoise (MTC) est très antique puisque les premières traces de sa pratique remontent aux alentours de l'an 1000 avant Jésus-Christ (**Maud, 2015**). Parmi ses premières pharmacopées, le livre de Shen Nung Cao jing appelé « Traités des plantes médicinales » qu'est daté vers 2900 avant Jésus-Christ. Cette matière médicale répertorie la liste de 365 remèdes, avec analogie avec les jours de l'année (**Zekkour, 2008**), elle est répartie en 3 groupes :

- 120 plantes toniques conservant la santé ;
- 120 plantes à vertus thérapeutiques pour soigner ;
- 125 plantes toxiques à vocation de contrepoison.

La MTC joue un rôle important dans les soins de santé en Asie du Sud-Est, et de plus en plus en Occident. Les États-Unis ont dépensé 7,6 milliards de dollars US en 2010

pour des produits de MTC en provenance de Chine, et en Europe, les exportations de produits de MTC se sont élevées à 2 milliards de dollars US. En Mai 2011, la Chine avait signé 91 accords de partenariat MTC avec plus de 70 pays, et les investissements du gouvernement chinois dans la recherche MTC ont atteint 770,5 millions de dollars en 2010 (Williamson et al, 2013).

## 2. Les plantes médicinales

Toujours les Hommes et les plantes ont une histoire commune qui remonte à l'aube des temps, cette relation est associée à l'évolution des civilisations (Chassard, 2017).

Selon Lakhdar (2015), la plante médicinale est définie par la pharmacopée par une plante dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Egalement appelée « drogue végétale », ou des vertus curatives, et parfois toxiques selon son dosage (Bruneton, 1999).

Les plantes médicinales sont actuellement largement utilisées dans des secteurs tels que l'agroalimentaire, les cosmétiques et la phytothérapie (Zouaouia, 2020).

Elles peuvent être des espèces cultivées mais dans la plupart des cas sont des espèces sauvages (Mohammedi, 2013).

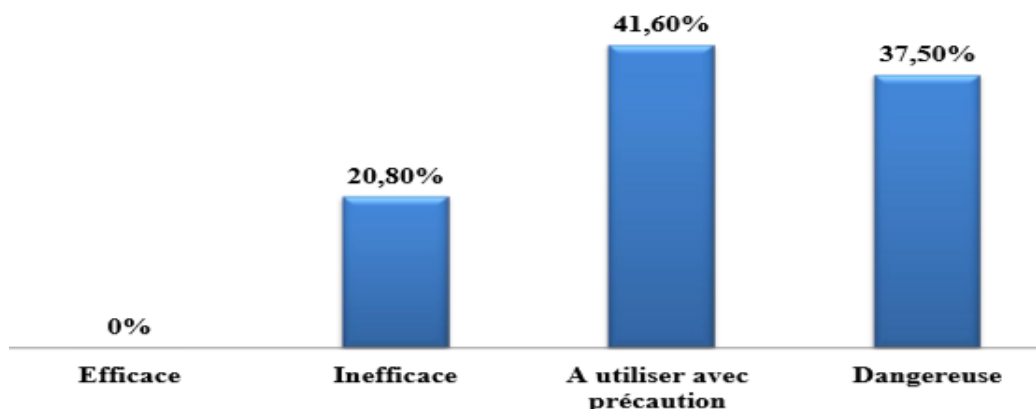
- **Les plantes spontanées :** Ce sont des plantes difficiles ou impossibles de les cultiver. Elles représentent encore, d'après certaines firmes importatrices, 60 à 70 % des drogues du marché Européen. Quant à la valeur médicinale des plantes spontanées, elle se montre très inégale puis qu'elle varie suivant l'origine, le terrain et les conditions de croissance (Bekhechi et al, 2010).

Cette catégorie des plantes médicinales présente plusieurs inconvénients au cours de leur récolte :

- ◆ Dispersion géographique.
- ◆ Irrégularité de leur croissance.
- ◆ Une qualité inégale (c'est la différence au niveau de la qualité biochimique : principes actifs) (Leucienne, 2007).
- **Les plantes cultivées :** La culture des plantes évite ces inconvénients. Elle assure une matière première en quantité suffisante, homogène au double point de vue

aspect et composition chimique. Elle peut être intensifiée ou non suivant les besoins médicaux. Naturellement, la culture doit s'effectuer dans les meilleures conditions possibles et tenir compte, entre autres, des racines chimiques (**Bekhechi et al, 2010**).

La figure (1) donne une vision générale sur l'avis des médecins sur l'utilisation des plantes médicinales en tant que remède.



**Figure 1** : Avis des médecins sur l'utilisation des plantes médicinales (**Tchema et al, 2018**).

## 2.1. Parties utilisées

Habituellement, en médecine traditionnelle, la partie qui contient le plus de principes actifs est la plus employée, Les différentes parties de plantes qui peuvent être employées ont été décrit par (**Gurib, 2006**) :

- ◆ **Rhizome**: Le rhizome est une tige ligneuse ou allongée charnue qui pousse généralement horizontalement en dessous du sol, formant des feuilles au-dessus du sol et des racines dans le sol.
- ◆ **Bulbe** : Un bulbe est une pousse souterraine verticale disposant de feuilles modifiées utilisées comme organe de stockage de nourriture par une plante à dormance. Les bulbes les plus populaires en médecine traditionnelle sont l'oignon et l'ail.
- ◆ **Racine**: Ils peuvent être fibreux, solide ou charnues.
- ◆ **Tubercule**: Un tubercule est une structure charnue gonflée, généralement souterraine, qui assure la survie des plantes pendant la saison d'hiver ou en période de sécheresse.

- ◆ **Écorce:** L'écorce est la couche protectrice externe d'un tronc d'arbre, elle est souvent riche en toxines (phénols) et principes amers (tanins) ce qui la rend plus protectrice.
- ◆ **Bois:** Le bois est la tige épaisse ou le bois lui-même.
- ◆ **Feuilles :** Les feuilles peuvent être utilisées seules ou mélangées avec leur pétiole.
- ◆ **Gommes :** les gommes sont des composés solides constituent d'un mélange de polysaccharides. Ils sont solubles dans l'eau et partiellement digérés par les êtres humains.
- ◆ **Fleurs :** Les fleurs sont très utilisées dans la médecine traditionnelle.
- ◆ **Fruits et graines.**

Les plantes médicinales sont souvent récoltées dans leur habitat naturel : plante entière, feuilles, fleurs et rameaux fleuris, racines, graines, écorces des arbres, fruits (Tchema et al, 2018), ou elles sont achetées sous forme des préparations d'herboristerie qui peuvent être obtenues par macération, infusion, décoction, ou sous forme de teinture, poudre totale, extraits (Mohammedi, 2013).

Selon l'usage souhaité. Ces produits contiennent des substances biochimiques présentes naturellement dans les plantes médicinales. Ces substances ont des effets thérapeutiques connus et sont appelés principes actifs (Tchema et al, 2018).

## 2.2. Principes actifs

Ces molécules n'ont été isolées qu'au début du XIX<sup>ème</sup> siècle. Les principes actifs d'une plante médicinale sont 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 (Adouane, 2016).

La recherche scientifique moderne a confirmé l'importance de ces molécules et la capacité des extraits à travailler en synergie avec tous les composants, en mettant l'accent sur l'amélioration de l'efficacité et de la sécurité de leur utilisation dans les soins aux patients (Colalto, 2018). La nature des principes actifs peut varier entre un effet bénéfique, neutre voire toxique (Dauvin, 2009).

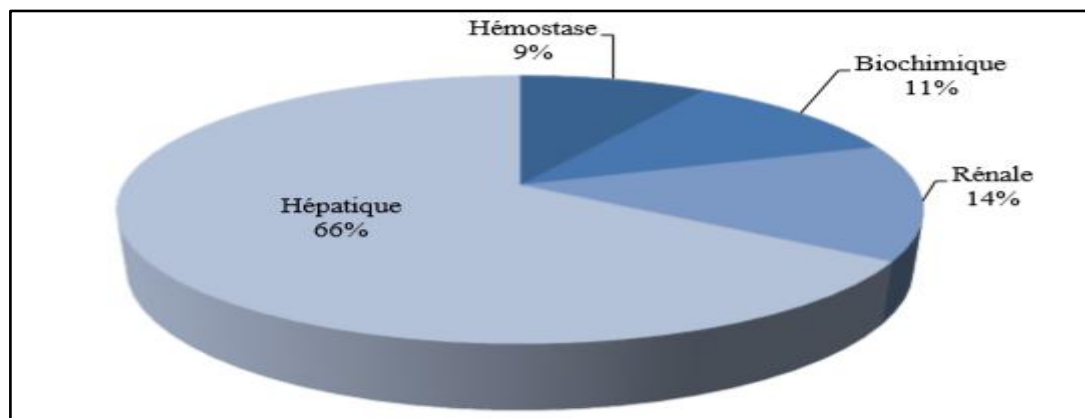
### 2.3. Toxicité des plantes médicinales

Les plantes médicinales représentent une bonne source de nouveaux médicaments (Sarrafchi et al, 2014), mais leur utilisation massive comme remède n'est pas sûre et souvent affirmée (Capasso et al, 2000), car leur composition est souvent mal définie qui y peut causer une toxicité (Zekkour, 2008). Cette dernière dépend toujours de l'espèce et de la dose administrée (Habibatni, 2009).

Certaines plantes doivent être exploitées avec prudence vu qu'elles soient toxiques et peuvent avoir des effets nuisibles sur le foie, les reins, d'autres tissus (Capasso et al, 2000) et même sur l'œil (Glomot, 1986).

La toxicité due à l'utilisation des plantes médicinales constitue un problème médical, et socio-économique (Najem et al, 2019), par conséquent, elles doivent alors, comme les « médicaments conventionnels », obéir à des règles strictes de culture, de contrôle et de dispensation (Zeggwagh et al, 2013)

La figure (2) représente les différentes perturbations causées par l'usage des plantes médicinales.



**Figure 2 :** Les différentes perturbations des bilans biologiques suite à l'usage des plantes (Tchema et al, 2018).

### 2.4. Importance des plantes médicinales

Les plantes médicinales font partie de nos activités quotidiennes et de notre environnement dans les forêts, les champs, près de maison et prairies, elles peuvent être spontanées ou naturellement poussées (Volak et al, 1984 ; Schauenberg et al, 1997). Elles sont directement appliquées comme remède ou employées dans les industries pharmaceutiques, alimentaires, cosmétiques et parfums (Volak et al, 1984).

- Leur intérêt en médecine en tant que médicament pour l'homme à titre d'exemple : diminuent le risque de plusieurs maladies chroniques comme le cancer, les accidents vasculaires cérébraux, une activité antibiotique, action sur le système nerveux.....etc (**Barka et al, 2010**), ainsi que son coût est faible par rapport aux traitements standardisés et qu'elle est donc plus accessible aux pays du tiers monde (**Iserin, 2001**).
- Dans le secteur alimentaire, elles sont consommées en tant que boissons, assaisonnement, colorants et des composés aromatiques : les épices et les herbes aromatiques.
- L'utilisation des plantes dans le domaine des soins, des produits de beauté, des parfums et articles de toilette et des produits d'hygiène.
- Des suppléments diététiques (**Barka et al, 2010**).

**Chapitre II**  
**Généralité sur la plante**  
**étudiée**

## 1. Généralité

De nombreuses sources naturelles sont à l'origine de découvertes de nouveaux principes actifs (microorganismes, plantes, organismes marins...etc.). Mais, les plantes sont historiquement les plus utilisées dans toutes les pharmacopées du monde (**Hadjadj, 2017**).

La rhubarbe (genre *Rheum*) comprend plusieurs espèces de plantes herbacées vivaces de la famille des polygonacées (**Primaticcio, 1833**). Elle est l'une des plantes médicinales les plus connues et utilisées depuis l'antiquité en médecine traditionnelle chinoise (**Han et al, 2008**), dans laquelle elle est connue sous le nom de « Ta-hung » (**Xiao et al, 1984**). Cette dernière est caractérisée par des tiges épaisses, courtes, le plus souvent souterraines, charnues, les rameaux aériens sont annuels, portent des feuilles alternes très rapprochées, simples, entières ou découpées, glabres ou pubescentes, charnues, à saveur fortement acide, à pétioles munies d'un ocréa. Les fleurs sont portées au sommet des rameaux et forment une grappe très ramifiée composée de petites cymes ; leur couleur est blanche, verdâtre ou pourprée ; elles sont hermaphrodites ou plus rarement polygames ; leur réceptacle est légèrement concave, ses bords portent le périanthe et l'androcée. Les sépales sont au nombre de 6, disposés en 2 verticilles. Les étamines sont au nombre de 9 : 6 sont opposées deux à deux aux trois sépales extérieurs, les 3 autres sont opposées aux sépales intérieurs ; le filet est libre, l'anthère est biloculaire, introrse, à déhiscence longitudinale. Le gynécée se compose d'un ovaire libre, supère uniloculaire, surmonté d'un style trifide à stigmates volumineux ; ovule unique, dressé, orthotrope à deux enveloppes. Les racines sont volumineuses, ligneuses, d'un jaune rougeâtre veiné de blanc en dedans, de saveur amère, d'une odeur particulière. Le fruit est un achaine triangulaire à angles saillants, ailés, La graine contient un albumen farineux qui entoure un grand embryon à radicule supérieure (**Par un comté de médecine, 1850 ; Benj et al, 1882**). Sa texture est plus compacte et d'une saveur amère qui lui est particulière, croquant très fort sous dent (**Trouseau et al, 1858**).

Dans ce genre où se trouve l'espèce *Rheum palmatum* (**Gilbert, 1939**), qu'est largement appliquée dans la pharmacopée chinoise (**Li et al, 2011**).

## 2. Position systématique

**Règne :** Plantae ;

**Embranchement :** Spermatophytes ;

**Sous embranchement :** Angiospermes- Magnoliophytes ;

**Classe :** Dicotylédones- Magnoliopides ;

**Ordre :** Caryophyllées ;

**Famille :** Polygonacées ;

**Genre :** Rheum ;

**Espèce :** *Rheum palmatum* (Maoshing, 1986 ; Boddington, 1993).

## 3. Répartition géographique

D'après Engène (1874), Marco Polo a été le premier Européen qui a parlé en terme clair du pays qui produit la rhubarbe. Elle pousse spontanément sur une longue chaîne de montagnes en partie dépourvue de forêts, qui, bordant l'Ouest la Tartarie chinoise, commencé au nord non loin de la ville de Selin, et s'étend au midi jusque vers le lac Koconor, voisin du Thibet (Guibourt, 1869), principalement distribué dans le Sichuan, le Gansu, le Qinghai (Tan et al, 2019).

## 4. Description botanique

Le *Rheum palmatum* se présente sous l'aspect de touffes épaisses jusqu'à 120 à 200 cm de haut, aux énormes feuilles amples, palmées, c'est-à-dire divisées jusqu'au milieu en sept lobes aigus, dont le limbe lancéolé est très décoratif et dont le pétiole, long et charnu, se teinte généralement de rose. Les fleurs, disposées en panicules au sommet des tiges, sont très ornementales, elles sont de 1 à 2 mm de diamètre. Généralement blanchâtre, elles peuvent être de beau rouge vif. La racine est renflée avec une couleur brun rougeâtre. La tige florifère est plus haute que celle de toute autre espèce (Figure 3) (Primaticcio, 1833 ; Poirson, 1838 ; Debuigne, 2013 ; Miraj, 2016).



(A)



(B)



(C)



(D)

**Figure 3 :** Quelques photos de *Rheum palmatum*, (A) la plante entière, (B) les fleurs, (C) les tiges, (D) la feuille (Ooreka, 2020 ; Shutterstock, 2020).

La portion souterraine est extrêmement résistante au gel par contre la partie feuillure est incapable de résister à une température de trois ou quatre degrés sous le point de congélation. Les températures fraîches pendant la saison de la croissance sont propices au développement de la couleur rouge riche dans les pétioles de feuilles, les températures élevées tendent à induire des tiges de couleur vertes. L'humidité est l'une des exigences caractéristiques de cette plante.

Pour sa culture, la rhubarbe est particulièrement adaptée au type de sol « loams », d'autres types de sol peuvent être utilisés mais avec moins de succès. Sa plantation peut être effectuée à la fin de l'automne ou au début de printemps.

Pour la production de grandes tiges de bonne qualité, les plantes doivent être bien nourries, le fumier, s'il est disponible, est la meilleure source de nourriture lorsqu'il est incorporé au sol avant la plantation. Trois ou quatre pouces de fumier épandu entre les rangs tous les deux ans au début de l'hiver, créera des conditions favorisant la croissance maximale des tiges de feuilles de couleur attrayante et de qualité tendre. Aucune des tiges des feuilles ne doivent être arrachées la première saison après la plantation, mais la récolte peut commencer le printemps suivant (**Montgomery, 1980**).

### 5. Synonymes de *Rheum palmatum*

Selon **Poirson** (1838) et **Miraj** (2016), elle est communément appelée rhubarbe chinoise, rhubarbe turque, rhubarbe ornementale, rhubarbe indienne, rhubarbe russe, et rhubarbe officinale.

### 6. Aspect pharmacologique

*Rheum palmatum* a été principalement utilisé comme agent laxatif dans l'histoire chinoise (**Chen et al, 2020**) la poudre, l'infusion, la décoction de rhubarbe, sont doucement purgatives. Elles ne causent pas de coliques, et ne fatiguent ni l'estomac ni les intestins. Car, tandis que les autres laxatifs baissent en général l'appétit et provoquent un état de malaise, au contraire la rhubarbe relève les fonctions de l'estomac (**Trouseau et al, 1858**).

Ses rhizomes sont utilisés dans les remèdes pour le syndrome de stagnation sanguine (**Matsuda et al, 2001**), pancréatite, cholécystite, gastrite, hypertension, hyperlipidémie, artériosclérose et insuffisance rénale chronique (**Chen et al, 2020**), l'inflammation et même comme un antibiotique grâce à l'action des substances actives existantes dans les racines (**Miyazawa et al, 2013**).

Les résultats des études pharmacologiques modernes ont montré que le *rheum palmatum* peut soulager la lésion hépatique (**Zhang et al, 2015**).

### 7. Aspect phytochimique

Le *Rheum palmatum* est planté pour ses propriétés thérapeutiques des racines (Medyńska et al, 2005), ils contiennent des anthraquinones et ses dérivés, phenylbutanones, flavonoïdes (Abe et al, 2001), stibilenes et ses dérivés, phénols, dianthrones, chromones (Medyńska et al, 2005), et des tannins (Schauenberg et al, 2013).

Leur tiges sont consommés comme une sorte de légumes, par contre leur feuilles sont considérées comme toxique suite à leur contenance en acide oxalique qui cause des effets nuisibles potentiels sur la santé (des maux d'estomac, de la diarrhée, des nausées, des vomissements, intoxication aiguë ainsi que des dégâts rénaux) (Huyghebaert, 2006).

# **Chapitre III**

## **Les métabolites secondaires**

## 1. Généralité

Les végétaux supérieurs ont la capacité de produire, à côté des métabolites primaires, un grand nombre de métabolites secondaires via des voies complexes, qui sont régulées de manière très sophistiquée (Yazaki, 2006) (Figure 4).

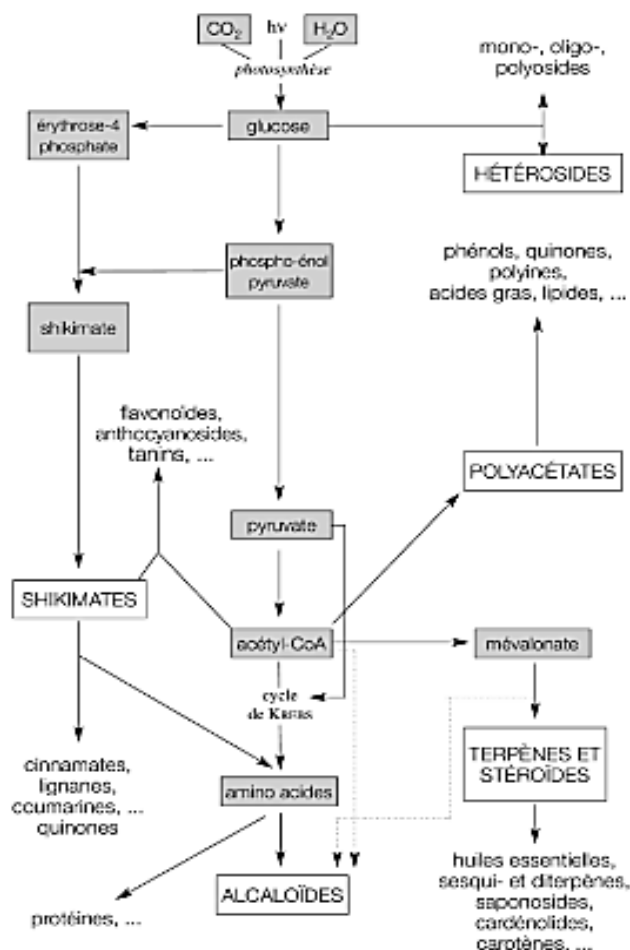


Figure 4: Les voies de synthèse des métabolites primaires et secondaires (Bruneton, Les

## 2. Métabolites secondaires

Une des propriétés majeures des plantes supérieures est de produire les métabolites secondaires (Macheix et al, 2005). Le terme « secondaire » proposé par Kossel.A en 1897 implique pour décrire une vaste gamme de composés chimiques dans les plantes dont les métabolites secondaires, qui ne revêtent pas une importance primordiale pour la vie de l'organisme (Ramasamy et al, 2018).

Ce sont des molécules qui ne sont pas produites directement lors de la photosynthèse (Khiri et al, 2007), ils ont une faible taille et masse comparées aux métabolites primaires

classiques (glucides, lipides et acides aminés) (**Boughendjioua, 2015**), synthétisés dans une partie de la plante et stockées dans une autre selon le stade de développement, le plus souvent ils s'accumulent en faible quantité (**Vu Hi, 2008**), entre autres en tant qu'agent de défense, impliqués dans l'adaptation à l'environnement, ils assurent aussi des fonctions clés dans la résistance aux contraintes biotiques (phytopathogènes, herbivores, etc.) et abiotiques (radiation ultra-violette, température, sécheresse, etc.) (**Hadjadj, 2017**).

Ils utilisés comme l'une des sources importantes dans le domaine des médicaments ou des questions liées à la santé depuis l'antiquité (**Singh et al, 2018**), ils sont en partie responsables des propriétés médicinales de la plante : les quinones, les polyphénols, les polyterpènes et les stérols, les flavonoïdes, les tanins, les saponosides et les alcaloïdes (**Kémajou et al, 2018**).

## 2.1. Classification des métabolites secondaires

On peut classer les métabolites secondaires en trois grands groupes selon leurs voies de biosynthèse :

- Les composés aromatiques ou polyphénoliques (dérivés de glucides).
- Les terpènes (dérivés de lipides).
- Les alcaloïdes (dérivés d'acides aminés) (**Kadri, 2017**).

### 2.1.1. Les composés phénoliques

Les composés phénoliques ont attiré l'attention des chercheurs ces dernières années (**Loucif et al, 2013**), puisque ils représentent l'une des classes majeures de composés bioactifs des métabolites secondaires (**Ferrer-Gallego et al, 2017**).

Cette classe comporte au moins 9000 structures connues différentes (**Manallah, 2012**), leurs sources alimentaires principales sont : les fruits, les légumes, le thé, le café et l'huile d'olive (**Fiore et al, 2020**).

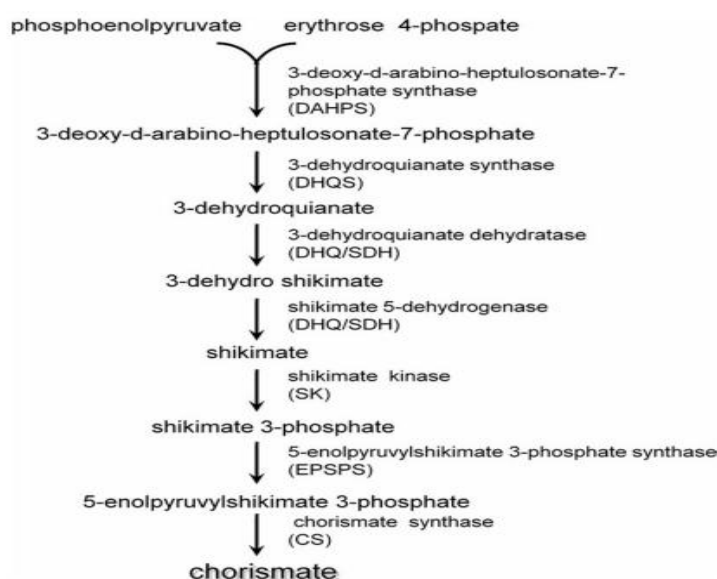
Ces composés sont présents dans les différentes parties de la plante : les fleurs, les racines, les fruits, les feuillettes et les parties ligneuses des plantes (**Loucif et al, 2013**). Ils sont formés par au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle, engagé dans une fonction : éther, ester, hétéroside ou libre (**Boubekri, 2014**), où ils sont conjugués avec des sucres ou des acides organiques dans la vacuole ou

liés aux structures pariétales dans la paroi (où on trouve surtout les flavonoïdes et les lignines) (Bénard, 2009).

La biosynthèse des composés phénoliques se fait par les voies principales suivantes :

➤ **La voie des shikimates :**

Ils sont générés par la voie de shikimate (Figure 5), le 3-déhydroshikimate, formé à partir de la condensation du phosphoénolpyruvate avec l'érythrose-4-phosphate, est réduit en shikimate, puis la phosphorylation de ce dernier et sa condensation avec une autre molécule de phosphoénolpyruvate, conduit à la formation du chorismate. Le chorismate occupe une position-clé dans le métabolisme, en particulier dans la formation des acides aminés aromatiques. Les phénylpropanes, tel l'acide cinnamique, sont des métabolites du shikimate susceptibles de se cycliser et d'aboutir à la formation des coumarines, de se dimériser comme dans le cas des lignanes, ou de se polymériser formant alors des lignines. Les flavonoïdes et les stilbènes résultent d'un allongement de la chaîne latérale (Krief, 2003).



**Figure 5 :** La voie de shikimate (la biosynthèse de chorismate) (Tzin et al, 2010).

➤ **La voie des polyacétates ou polykétides :**

Cette voie combine la voie des phénylpropanoïdes et celle de l'acide acétique conduisant aux polyacétates. La dégradation oxydative des p-hydroxy-cinnamiques ou des acides cinnamiques donne des composés en C6-C1 (composés), ce qui conduit à la

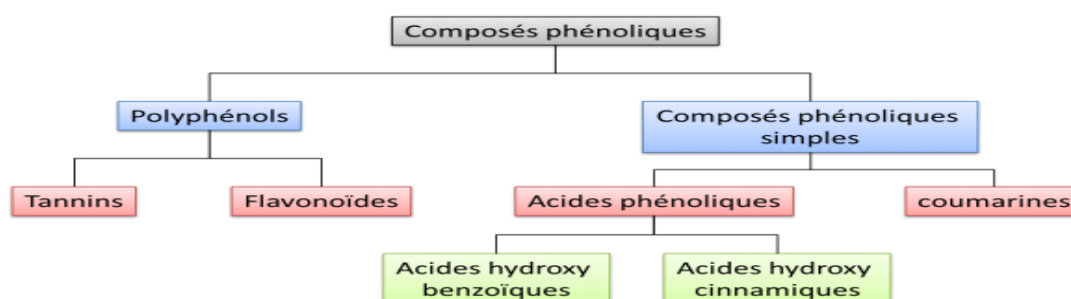
formation d'acides hydroxybenzoïques. L'élaboration du squelette flavonoïde en C6-C3-C6 est effectuée par la chalcone synthase. Pour que cette enzyme soit fonctionnelle, il faut que l'acide p-coumarique soit activé sous la forme d'acide p-coumarique-Coenzyme A par une CoA-ligase non spécifique. Le précurseur ainsi activé pourra réagir avec trois molécules de malonyl-CoA. Par la suite, la cyclisation du triacétate s'effectue selon la réaction de Claisen et conduit à la formation d'une chalcone, la 4,2',4',6'-tetrahydroxychalcone. Une cyclisation conduira à l'obtention du noyau flavone, intermédiaire de la synthèse des flavonoïdes, des tanins condensés et des anthocyanes (Sahli, 2017).

➤ **La voie de l'acide malonique :**

Cette voie conduit à la formation de peu d'acides phénoliques. Elle consiste en la polymérisation de l'acétyl-CoA, produit issu des processus cataboliques de la glycolyse et de la  $\beta$ -oxydation, en malonate. C'est à travers cette voie que s'effectue la cyclisation des chaînes polycétoniques, obtenues par condensation répétée d'unités «Acétate» qui se fait par carboxylation de l'acétyl-CoA. Cette réaction est catalysée par l'enzyme acétyl-CoA carboxylase (Saidi, 2019).

Les composés phénoliques ont montré un intérêt croissant pour la santé humaine en raison de leurs activités : antioxydante (De Oliveira et al, 2020), anti-cancérogène, antimicrobienne, anti-inflammatoire (Pavoo et al, 2017).

En fonction de nombre de cycles aromatiques (caractérisés par la présence des groupes hydroxyles sur les cycles aromatiques) et la façon dont ils interagissent, les composés phénoliques sont divisés en deux classes (Figure 6): les flavonoïdes et les non-flavonoïdes (Laguna, 2019).



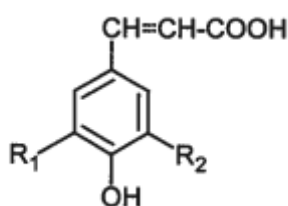
**Figure 6 :** La classification des composés polyphénoliques (Laguna, 2019).

## 2.1.1.1. Classe des non-flavonoïdes

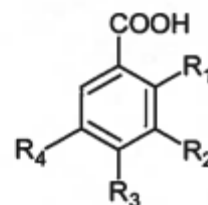
## ➤ Les acides phénols

Ils sont connus universellement chez les plantes où ils constituent la classe majeure des composés phénoliques, ce sont les composés non-flavonoïdes (ne possèdent pas de squelette flavone) et leur origine commune est l'acide aminé phénylalanine qui est produit à partir du produit final de la voie de shikimates (Rejeb, 2007).

Ils sont divisés en deux sous-classes (Figure 7): les acides hydroxybenzoïques et les acides hydroxycinnamiques (Nkhili, 2009).



Acide hydroxybenzoïque



Acide hydroxycinnamique

**Figure 7 :** La structure des acides phénols (Thériault, 2004).

Les acides hydroxybenzoïques (Tableau 2) sont formés à partir de l'acide cinnamique et possèdent une structure en C6-C1, ces composés sont constitués d'un cycle benzénique substitué par un groupement carboxyle et hydroxyle (Lambert, 2011 ; Guillaume, 2015).

Parmi ces substances on trouve l'acide gallique et son dimère (acide hexahydroxydiphénique) qui représentent les éléments constitutifs des tannins hydrolysables et la valline qui est très utilisée dans le secteur pharmaceutique (Bouchouka, 2016).

**Tableau 2:** Exemples de dérivés de l'acide benzoïque (Koné, 2009).

R1	R2	R3	R4	Nom de composé
H	H	H	H	Acide benzoïque
OH	H	H	H	Acide salicylique
H	H	OH	H	Acide parahydroxybenzoïque
H	OCH <sub>3</sub>	OH	H	Acide valinique
H	OH	OH	OH	Acide gallique (acide trihydroxy di-méta)

				parabenzoiïque)
H	OH	OH	H	Acide 3, 4-dihydroxybenzoïque (acide protocatéchique)
H	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	Acide syringique
OH	H	H	OH	Acide gentisique
H	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	H	Acide veratrique

Les acides hydroxycinnamiques dérivent de l'acide *p*-coumarique (formé à partir de l'acide cinnamique par la cinnamate-4-hydroxylase), leur structure de base est de C6-C3 (Lambert, 2011 ; Guillaume, 2015) (Tableau 3). Les acides *p*-coumarique, caféique, férulique, sinapique ont une distribution très large; par contre les acides *o*-coumarique, *o*-férulique sont peu fréquents (Bouchouka, 2016).

Tableau 3 : Exemples de dérivés de l'acide cinnamique (Koné, 2009).

R1	R2	R3	R4	Nom de composé
H	H	H	H	Acide cinnamique
OH	H	H	H	Acide ortho coumarique
H	OH	H	H	Acide meta-coumarique
H	H	OH	H	Acide para-coumarique
H	OCH <sub>3</sub>	OH	H	Acide freulique
H	OCH <sub>3</sub>	OH	OCH <sub>3</sub>	Acide sinapique
H	OH	OH	OH	Acide caféique

Les acides phénoliques interviennent dans la plante :

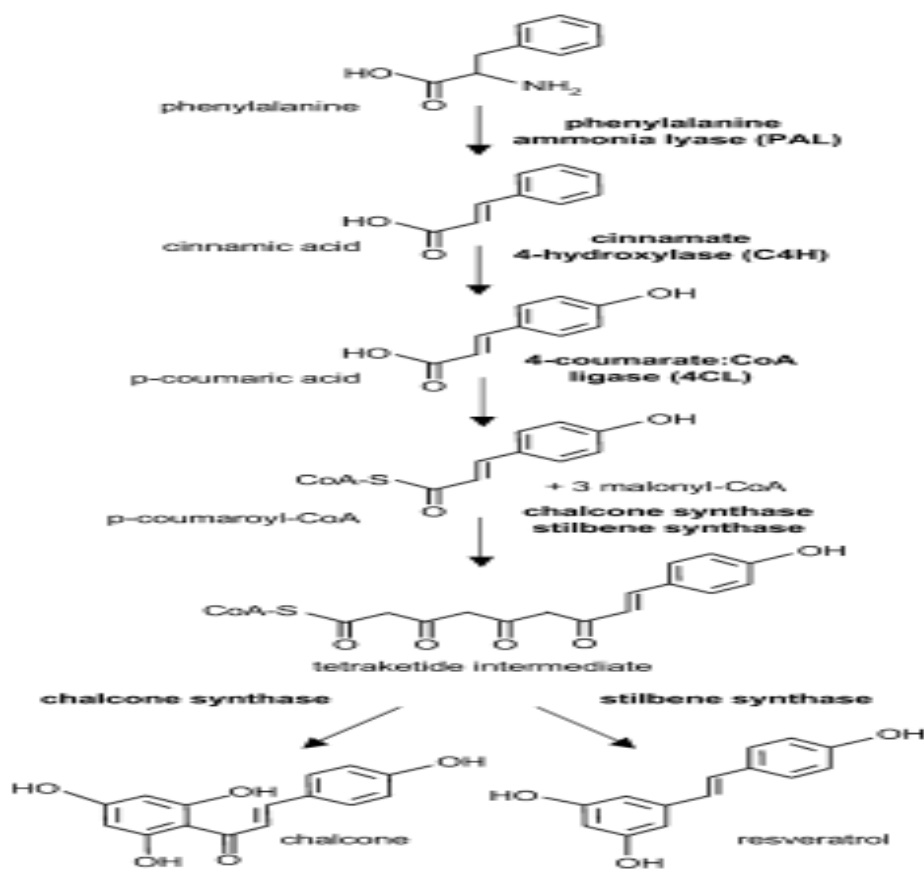
- ◆ Comme substrat en amont des voies de biosynthèse des flavonoïdes et des lignines.
- ◆ Dans des processus physiologiques tels que la floraison ou la croissance, la germination.
- ◆ Dans la régulation de la voie de la biosynthèse des composés phénoliques (Khater, 2001).

Ils sont des structures fortement anti-inflammatoires, antivirales (Diallo, 2005) et peuvent avoir l'activité antioxydante qui contribue à prévenir l'apparition de certaines

maladies (cancer, maladies cardiovasculaire et maladies liées au vieillissement) en piégeant les radicaux libres de l'organisme (Khater, 2001).

### ➤ Les stilbènes

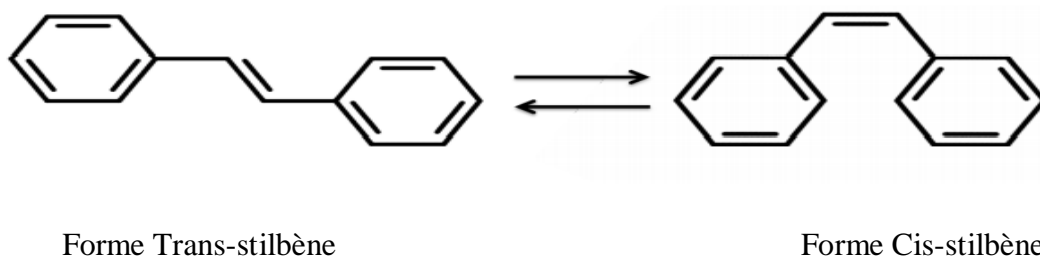
Le nom de ces molécules proviendrait de l'aspect des cristaux de stilbène ressemblants à de la stilbite, une roche dont le nom lui-même est dérivé du grec « stilbos » signifiant « brillant, éclatant » (Boisson, 2012), les stilbènes constituent un vaste groupe de polyphénols d'origine végétale non-flavonoïdes, leur poids moléculaire est faible (Ferrier, 2018) dont leur structure de base est en C6-C2-C6, cette dernière est caractérisée par deux cycles benzène reliés par un groupe isopropylène, ils sont synthétisés via la voie des phénylpropanoïdes (Temsamani, 2015). La figure (8) montre les premières étapes de la biosynthèse des stilbènes.



**Figure 8 :** Premières étapes de la biosynthèse des stilbènes (Chong *et al*, 2009).

Il existe deux formes isomériques (Figure 9) : (E)-1,2-diphényléthylène (E-stilbène) et (Z)-1,2-diphényléthylène (Z-stilbène) (Arraki, 2014), cette dernière est obtenue par photoisomérisation ou par l'action de la chaleur, la forme trans est la forme la plus stable et

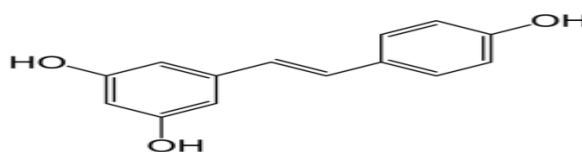
bioactive, elle est plus abondante dans les espèces végétales productrices de stilbènes (Claire, 2013).



**Figure 9 :** La structure et forme Trans- et Cis-stilbène (Claire, 2013).

Ces molécules se retrouvent aussi bien dans la classe des spermatophytes que dans celle des bryophytes ou des ptéridophytes, dans 72 espèces de plantes distribuées dans 31 genres et 12 familles (Benayahoum, 2014).

Le stilbène le plus connu est le resvératrol, il a été isolé des racines de l'hellébore blanc (*Veratrum grandiflorum*) en 1940 par Takaoka (Chastang, 2014), son nom est le 3,4',5-trihydroxystilbene (Figure10) (Trigalou, 2014), il est notamment répandu dans certains fruits rouges, les arachides, certains pins comme le pin sylvestre (*Pinus sylvestris*) et le pin blanc (*Pinus strobus*) et surtout chez la vigne (Chastang, 2014). Le resvératrol a démontré un certain nombre de propriétés biologiques (cardiovasculaires, chimiopréventives, antiobésité, antidiabétiques et neuroprotectrices) (Nagumo et al, 2019).



**Figure 10 :** Structure chimique du trans-resvératrol (Chastang, 2014).

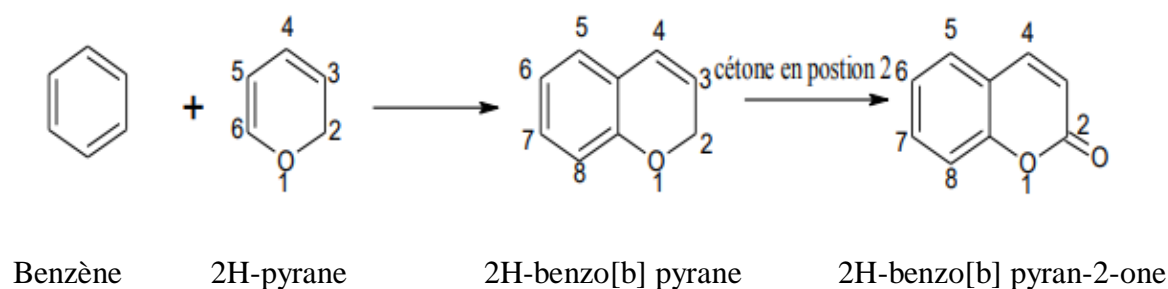
Les stilbènes sont connus au niveau des végétaux comme des phytoanticipines (composés de défense naturels) suite à leur accumulation de façon constitutive dans le bois et l'écorce de certaines plantes ligneuses et en moindre quantité dans les tissus verts. En dehors de leur présence constitutive dans les parties ligneuses ou les racines d'un certain nombre de plantes, ils sont considérés en tant que des phytoalexines (composés de défense inductibles suite à un stress), qui présentent deux effets en santé végétale : allelopathies et antifongiques (Arraki, 2014).

Ces molécules présentent aussi diverses fonctions sur la santé dans l'alimentation humaine et les traitements médicaux, tels que l'activité antioxydante, anti-inflammatoire et anticancéreuse (Zhou et al, 2020).

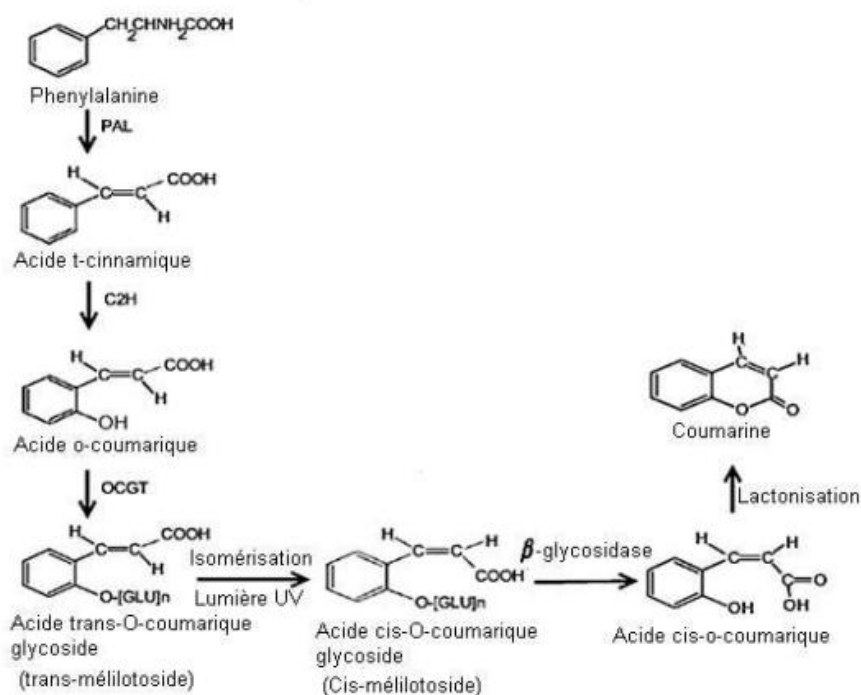
### ➤ Les coumarines

Les coumarines sont des composés aromatiques naturels, leur nom vient de « Kumaru » d'une langue amazonienne, qui représente le nom d'un arbre poussant en Amérique du Sud, l'arbre de Tonka (*Dipteryx odorata* Willd., Fabaceae), dont les fèves contiennent 1 à 3% de coumarines. Elles ont été isolées pour la première fois en 1820 par Vogel (Dridi, 2015 ; Esseid, 2018).

Leur structure est constituée de neuf atomes de carbone caractérisée par le noyau 2H-1-benzopyrane-2-one (Mpondo Mpondo et al., 2015), cette forme résulte par la combinaison d'un noyau benzène avec un pyrane (Figure 11) dont la formule brute est  $C_9H_6O_2$  (Rezine et al, 2017), La voie de biosynthèse des coumarines est représentée dans la figure (12).



**Figure 11** : Combinaison d'un benzène avec un pyrane en une coumarine (Rezine et al, 2017).



**Figure 12:** La voie de biosynthèse des coumarines (Fanoharantsoa, 2011).

À son noyau peuvent s'ajouter différents groupements chimiques ce qui donne naissance à quatre types de coumarines différents : les coumarines simples (benzo- $\alpha$ -pyrane), les furocoumarines (furobenzo- $\alpha$ -pyrones), les pyranocoumarines (benzodipyran-2-ones), les phénylcoumarines (benzo-benzo-pyrones) (Dugrand-Judek, 2015).

Ces composés sont largement répandus dans la nature dont plus que 300 structures sont connues, accumulées par plus de 70 familles de dicotylédones et 9 familles de monocotylédones, sous forme libre ou hétéroside (Esseid, 2018), localisées avec une faible quantité au niveau des feuilles, l'écorce ainsi que dans les graines des végétaux (Bouakkaz, 2013).

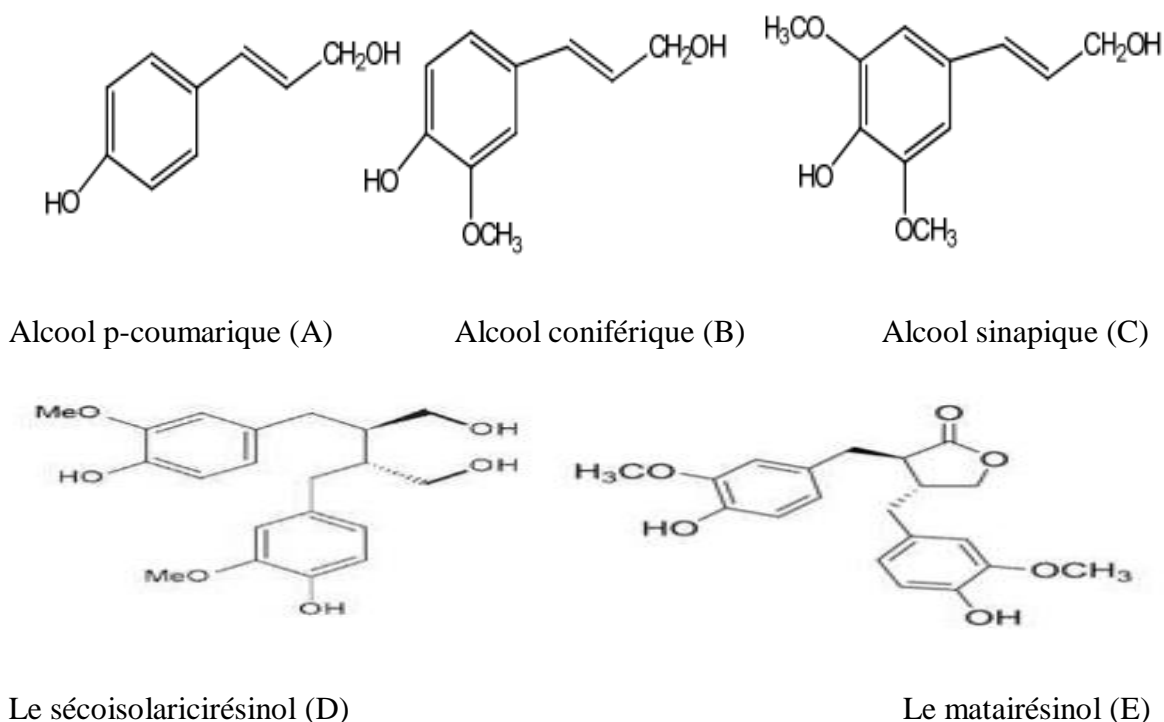
Dans les plantes, ces substances possèdent une activité antimicrobienne et impliquées entre autre dans les mécanismes de défense qui font suite à différents types de stress engendrés par les bioagresseurs (Vialart, 2012).

Les coumarines sont souvent utilisées dans la médecine thérapeutique vue leur large spectre d'activités biologiques tels que l'activité cytotoxique contre plusieurs lignées cellulaires tumorales humaines, spasmolytique, cardiotonique et photodynamique (Stojković et al, 2018), anticoagulante, antivirale, antioxydante, anti-inflammatoire ou antimicrobienne (Vialart, 2012).

➤ **Les lignanes et lignines**

Les lignanes sont des substances phénoliques présentes naturellement dans les plantes supérieures. Tout comme les lignines, ils n'ont guère de valeur alimentaire humaine (**Descheemaeker, 2003**), leur nom a été inventé par Haworth en 1936 pour décrire un groupe de dimères de phénylpropanoïdes. Ils se trouvent dans les différentes parties de la plante (racines, écorce, fleurs et les graines) (**Mekhelfi, 2016**).

La structure de ces composés est obtenue par la dimérisation de trois types d'alcools (Figure 13): alcool p-coumarique, alcool coniférique et alcool sinapique via la voie des shikimates (**Mekhelfi, 2016**).



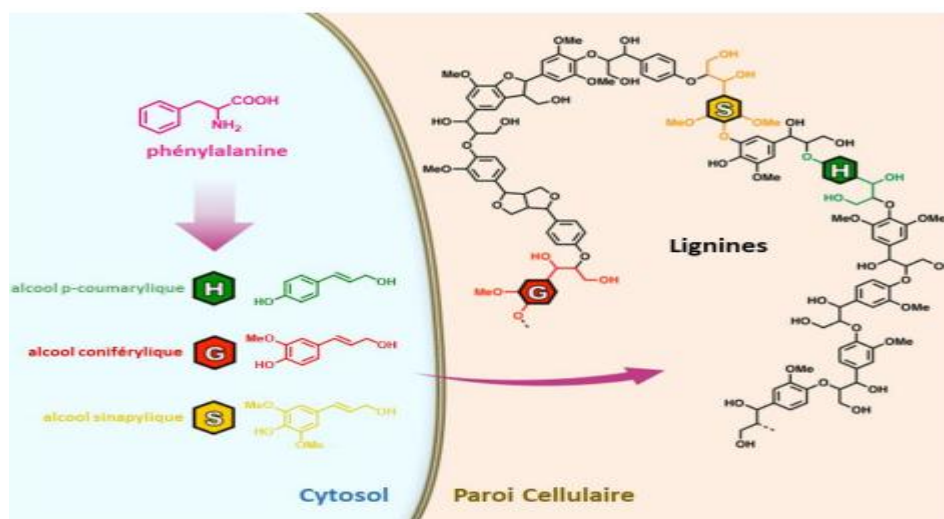
**Figure 13 :** A, B, et C structures des alcools formant les lignanes ; D et E exemples des lignanes (**Ghnimi, 2015**).

Les principaux lignanes sont le sécoisolaricirésol et le matairesinol (**Ghnimi, 2015**), ils sont impliqués dans le processus de la défense chez les plantes, entre autre ils présentent des propriétés antibactériennes, antifongiques et antinutritives (**Ferrari, 2002**). Les lignanes du lin (*Linum usitatissimum* L.) sont des phyto-œstrogènes, qui, métabolisés en entérolignanes après leur ingestion par les mammifères, offrent une protection face à

l'apparition et au développement de certains cancers hormono-dépendants (**Lamblin, 2008**).

À côté de la cellulose et les hémicelluloses, la lignine est l'un des plus abondants polymères naturels présents dans la nature, elle tire son nom du latin « lignum » signifiant « bois » (**Bassil, 2015**) où elle représente de 15% à 36% de son poids sec (**Jean-Pierre et al, 2012**).

La biosynthèse (Figure14) des lignines débute dans le cytosol de la plante par la formation de trois unités 3-(p-hydroxyphényl) prop-2-énol : l'alcool p-coumarylique, l'alcool coniférylique et l'alcool sinapylique à partir de la phénylalanine. Ces trois alcools, nommés monolignols, sont ensuite exportés dans la paroi cellulaire où ils polymérisent sous l'action d'enzymes, formant ainsi les lignines. Une fois polymérisés, ces trois alcools sont respectivement nommés unité p-hydroxyphényle (H), unité guaiacyl (G) et unité syringyle (S) (**Marchand, 2018**).



**Figure 14 :** La biosynthèse des lignines (**Marchand, 2018**).

La lignine peut être classée selon deux critères différents : Une classification générale est basée, par exemple, sur la taxonomie des plantes, selon les trois catégories considérées : Lignines gymnospermes (résineux)

- ◆ Lignines angiospermes (feuillus).
- ◆ Lignines herbacées.

Dans le cadre d'une classification chimique, « l'abondance des unités phénoliques de base » dans le polymère, à savoir le guaiacyl (G), le syringyl (S) et le p-hydroxyphényl

(H), permet de classer la lignine en quatre principaux types de groupes connus sous le nom de :

- ◆ Type-G.
- ◆ Type-G-S.
- ◆ Type-H-G-S.
- ◆ Type-H-G (Fransisco, 2015).

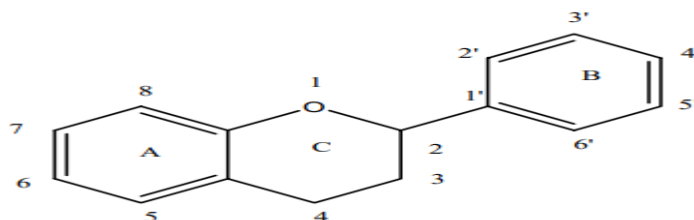
La fonction principale de la lignine dans les plantes est d'aider dans le mouvement de l'eau; la lignine forme une barrière pour l'évaporation et, donc, aide à canaliser l'eau vers les zones critiques de la plante (Cyril *et al*, 2010).

### 2.1.1.2. Classe des flavonoïdes

#### ➤ Les flavonoïdes

Les flavonoïdes représentent la plus grande classe des polyphénols avec une énorme diversité structurale et fonctionnelle dans toutes les plantes (Lina *et al*, 2019 ; Wen *et al*, 2020).

Leur nom provient du terme latin « flavus=jaune » (Harchaoui, 2019), comprenant au moins 10 000 molécules identifiées (Giovanni *et al*, 2012). Ils sont formés d'un squelette de base à 15 atomes de carbone, fait de deux cycle en C<sub>6</sub> (A et B) reliés entre eux par une chaîne en C<sub>3</sub> qui peut évoluer en un hétérocycle (cycle C) appelant cycle pyrone, dont la structure est en C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> (Figure 15) (Clément, 2009 ; Akroum, 2011 ; Tian-yang *et al*, 2018).

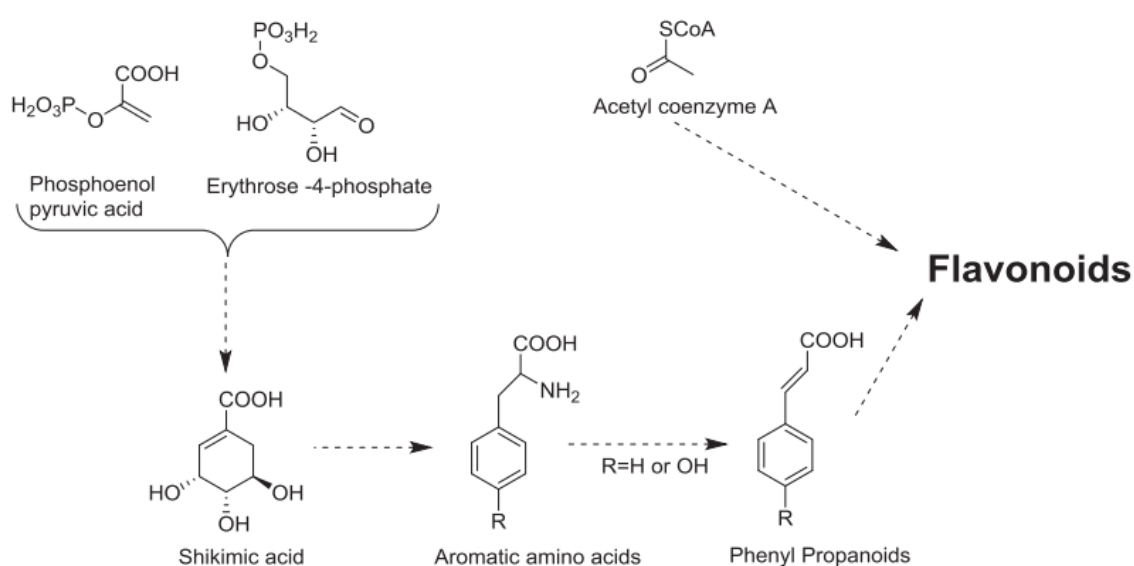


**Figure 15 :** La structure de base des flavonoïdes (Clément, 2009).

L'origine biosynthétique commune des flavonoïdes dérivant de la voie de l'acide shikimique. Le précurseur de ces substances est le 4-hydroxycinnamate-coenzyme A synthétisé à partir de la phénylalanine, la condensation de ce précurseur avec un ester de

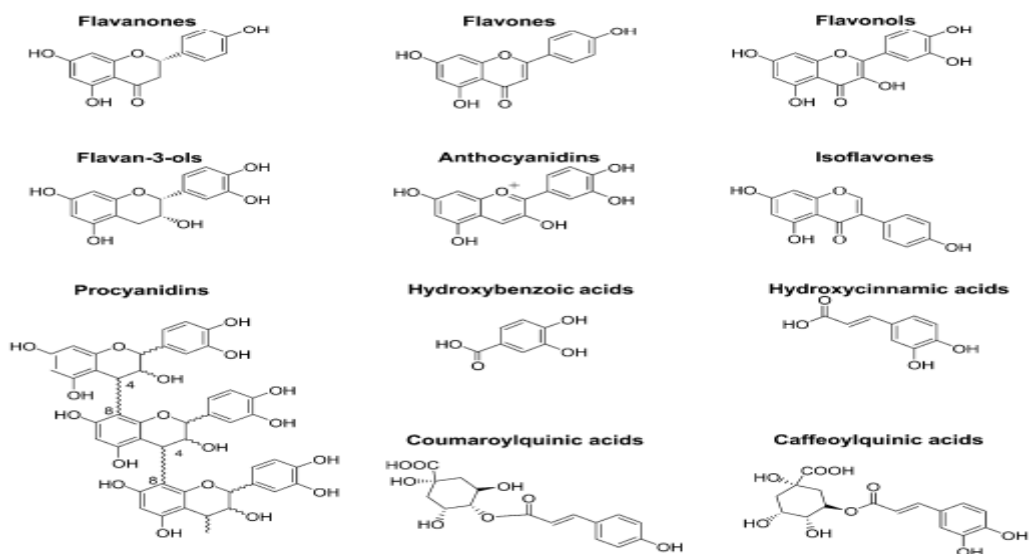
coenzyme A et trois molécules de malonyl-CoA représente l'étape clé de la formation des flavonoïdes (Chebil, 2006 ; Petit, 2007).

Tous les flavonoïdes sont formés (Figure 16) via un intermédiaire commun : la 2',4,4',6'- tétrahydroxychalcone. Ce précurseur dérive de la condensation de trois molécules d'acétylcoenzyme A, qui correspondront au cycle A, et d'une molécule de 4-hydroxycinnamatecoenzyme A, permettant la formation des cycles B et C. Ce mécanisme est catalysé par la chalcone synthase. La cyclisation de cette chalcone stéréospécifique par la chalcone isomérase forme la (S)-4', 5, 7-trihydroxyflavanone conduisant au squelette de base des flavonoïdes (Chebil, 2006).



**Figure 16 :** La voie de biosynthèse des flavonoïdes (Seyed et al, 2018).

Les diverses classes (Figure 17) de flavonoïdes diffèrent en fonction de la cyclisation et du degré d'insaturation et d'oxydation du cycle C alors que les composés individuels au sein d'une classe diffèrent par la substitution des cycles A et B (Boutaghane, 2013).



**Figure 17 :** Quelques exemples de flavonoïdes (Hollman *et al*, 2011).

De façon générale, les flavonoïdes peuvent être hydroxylés en position 3, 5, 7, 3', 4', 5' et/ou 6' (suivant la numérotation présentée pour les flavones). Un ou plusieurs de ces groupes hydroxyles sont fréquemment méthylés, acétylés, prénylés ou sulfatés. Dans les plantes, les flavonoïdes peuvent être présents sous forme C- ou O-glycosylés. Les formes libres, sans sucres attachés sont appelés les génines ou aglycones (Bénédicte, 2007).

Les flavonoïdes sont rencontrés dans les fruites, feuilles, l'écorce, les graines et les fleurs de la plante, très fréquents dans les légumes feuilles et présents dans les aliments d'origine végétale (légumes, céréales, légumineuse, fruits, etc.). Des boissons telles que le vin rouge, le thé, le café et la bière en contiennent également des quantités importantes (Ghedira, 2005 ; Hadjsalem, 2009). Ces composés ont des fonctions importantes dans la nature en tant que défense contre les prédateurs ou les concurrents (Seyed *et al*, 2018), ils jouent un rôle essentiel dans la protection des plantes contre les rayons UV et d'autres formes de stress environnemental (Erin *et al*, 2017).

Ils possèdent de nombreuses vertus thérapeutiques, les flavonoïdes sont une classe de polyphénols dont on sait qu'ils ont des fonctions anti-inflammatoire, antioxydante (Olagaray *et al*, 2019), anti bactériennes et antivirales (Tabart, 2011 ; Olagaray *et al*, 2019).

Les flavonoïdes alimentaires protègent le corps humain contre les radicaux libres qui sont associés au développement du cancer et de l'athérosclérose. Ils sont aussi utilisés pour

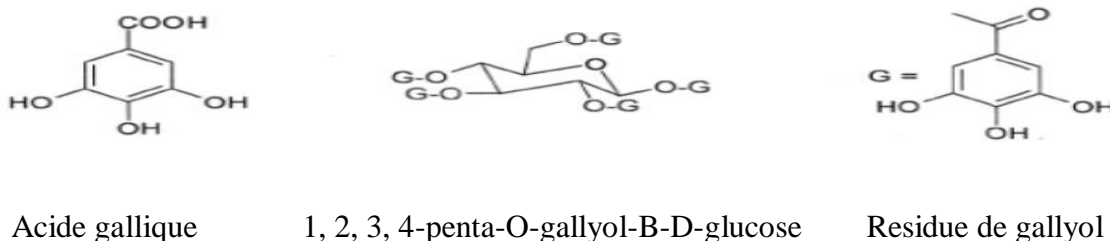
guérir diverses maladies en raison de leurs propriétés antifongiques, anticancéreuses (Khalid et al, 2019), antiallergique, anti-ostéoporose, anti-ulcérogène, antibiotiques et activité de prévention de la cataracte diabétique (Tabart, 2011).

### ➤ Les tanins

En 1973, une définition, la plus communément admise aujourd'hui, a été proposée par Bate-Smith : « les tanins sont des composés phénoliques polaires ayant un poids moléculaire (PM) comprise entre 500-3000 Da et qui ont, à côté des réactions classiques des phénols, la propriété de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et d'autres protéines » (Cowan, 1999 ; Bouazza, 2014). À ce jour plus que 1000 structures de tanins ont été identifiées, et ils existent dans presque chaque partie de la plante : les feuilles, les fruits, les racines, l'écorce, le bois et les graines (Gaboriau, 2016).

Du point de vue structural, les tanins constituent un groupe hétérogène des structures moléculaires variées (Rira, 2006), la structure de ces composés comprend au moins un noyau aromatique et un ou plusieurs groupements phénoliques (Bouazza, 2014). En fonction du type de l'acide phénolique et du type de liaison qui déterminent la taille et la réactivité chimique de la molécule, ils sont repartis en deux groupes distincts (Rira, 2006) :

- **Les tanins hydrolysables** : Ce sont des composés macromoléculaires dont la masse moléculaire peut atteindre 20000 Da et qui sont hydrolysables, ils sont des esters d'acides phénoliques (Figure 18) (acide gallique ou ellagique associés à un polyol- habituellement le glucose-). Ils peuvent être classés en deux sous-classes : les ellagitannins et les gallotannins (Bouras, 2015).

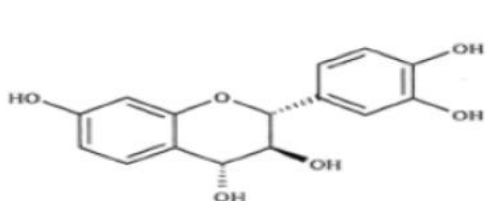


**Figure 18** : Structures de base des tanins hydrolysables

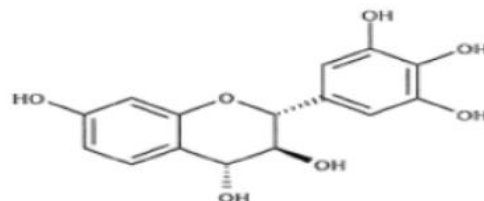
- **Les tanins condensés** : ce sont des macromolécules dont le poids moléculaire varie entre 300-500 Da. Les tanins condensés ou proanthocyanidines (Pas) sont des

polyphénols complexes formés à partir de dimères ou d'oligomères de divers flavon-3-ols (Figure 19) (Laguna, 2019).

A)- Flavan-3,4-diols :



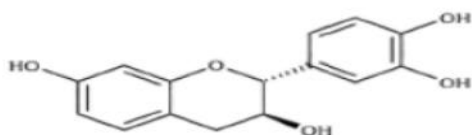
(+) – leucofisetidine



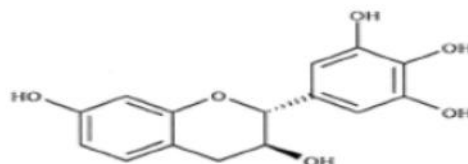
(+) – leucorobinetidine

leucorobinetidine

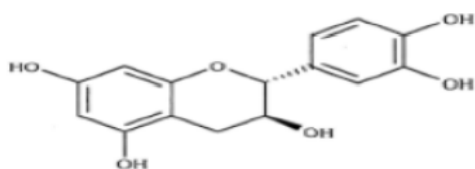
B)- Flavan-3-ols :



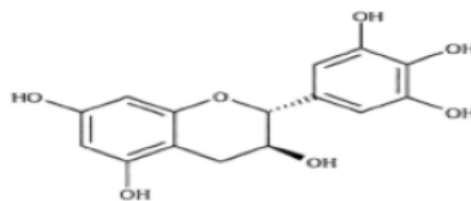
(-) – fisetidine



(-) – robinetinidole



(+) – catéchine



(+) – gallocatéchine

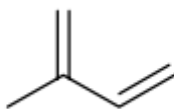
**Figure 19** : Les molécules monomères des tanins condensés (Diouf, 2003).

Les tanins présentent un rôle de protection contre les prédateurs naturels de la plante comme les bactéries, les champignons, les mammifères herbivores. La liaison aux protéines entraîne ainsi une rigidification de l'architecture de la plante et une diminution de son appétence, repoussant ainsi les « agresseurs » (Sabater, 2012). De nombreux tanins possèdent des propriétés antioxydantes par le piégeage des radicaux libres, antivirales, antiseptiques, ils sont aussi largement décrits comme un remède qu'a un effet préventif à l'égard des maladies cardiovasculaires (Brunet, 2005).

### 2.1.2. Les terpènes

Les terpènes (ou isoprénoïdes) forment la famille de produits naturels la plus large et variée (Garvia, 2013). Le terme terpènes provient de la térébenthine (balsamum terebinthinae), la térébenthine, dite « résine de pins », est le baume visqueux qui coule en coupant ou en sculptant et le nouveau bois de plusieurs espèces de pins (pinacées) (Breitmaier, 2006).

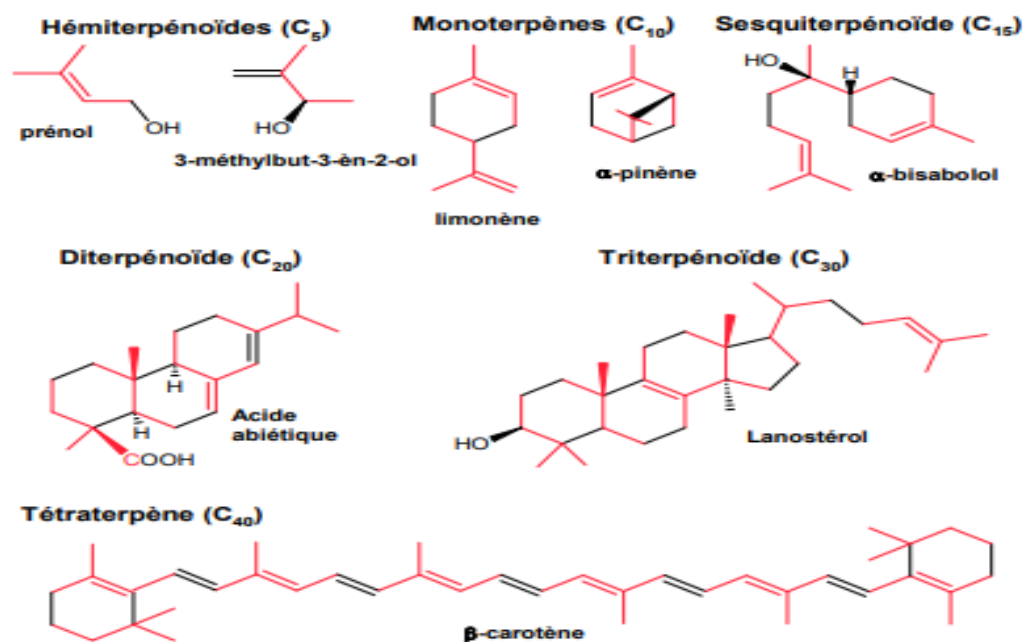
Ils sont des hydrocarbures naturels, de structure soit cyclique soit à chaîne ouverte (Malecky, 2008), formée par l'assemblage de deux ou plusieurs unités isopréniques dont des polymères de l'isoprène (figure 20) de formule brute  $(C_5H_8)_n$  (Ouis, 2013).



**Figure 20** : La structure d'isoprène (Tchinda, 2015).

Ces volatils sont libérés dans l'atmosphère par les fruits, les feuilles, les fleurs et dans le sol par les racines (Guitton, 2010), qui peuvent être biosynthétisés par deux voies principales soit à partir du 3-isopentényl pyrophosphate (IPP) ou du 3,3-déméthylallyle pyrophosphate (DMAPP), eux-mêmes formés à partir de l'acétyl CoA (Laurie, 2013).

À ce jour, avec plus de 30 000 molécules identifiées, selon le nombre d'unités isopréniques associées, on distingue (Figure 21) : les hémiterpènes (C<sub>5</sub>), les mono terpènes (C<sub>10</sub>), les sesquiterpènes (C<sub>15</sub>), les diterpènes (C<sub>20</sub>), les sesterpènes (C<sub>25</sub>), les triterpènes (C<sub>30</sub>), les tétraterpènes (C<sub>40</sub>) et les polyterpènes (Harkati, 2011).



**Figure 21** : La diversité des terpènes selon le nombre d'unités isopréniques (Garvia, 2013).

Les terpènes ont de nombreuses fonctions dans les plantes comme tel que un agent thermoprotecteur, ont une fonction de signalisation (Destinney, 2009), aussi ils présentent un large éventail d'activités biologiques, y compris les activités antibactériennes, antivirales, antifongiques et des insecticides (Rebecca et al, 2019).

### 2.1.3. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des composés bioactifs naturels bien connus (Bikash et al, 2018), le terme alcaloïde dérive du mot « alcalin » et décrit une molécule ayant le comportement d'une base de Lewis (Cecon, 2006). Du point de vue biologique, l'alcaloïde est tout composé chimique biologiquement actif et hétérocyclique qui contient de l'azote et peut avoir une certaine activité pharmacologique et, dans de nombreux cas, un usage médicinal ou écologique (Aniszewski, 2007)

Ils sont localisés dans les tissus périphériques (tels que les écorces de tige et de racines, téguments des graines) à des masses moléculaires variant de 100 à 900 (Chenni, 2010).

Les précurseurs de ces composés sont au nombre de 6, représentés dans la figure 22, leur biosynthèse est communément admis qu'elle se réalise par les trois réactions fondamentales suivantes (Figure 23) :

1. La formation de base de Schiff (eq1).
  2. La condensation de Mannich (eq2).
  3. Une condensation de type aldolique entre une imine et une énamine (eq3)
- (Benmekhbi, 2012).

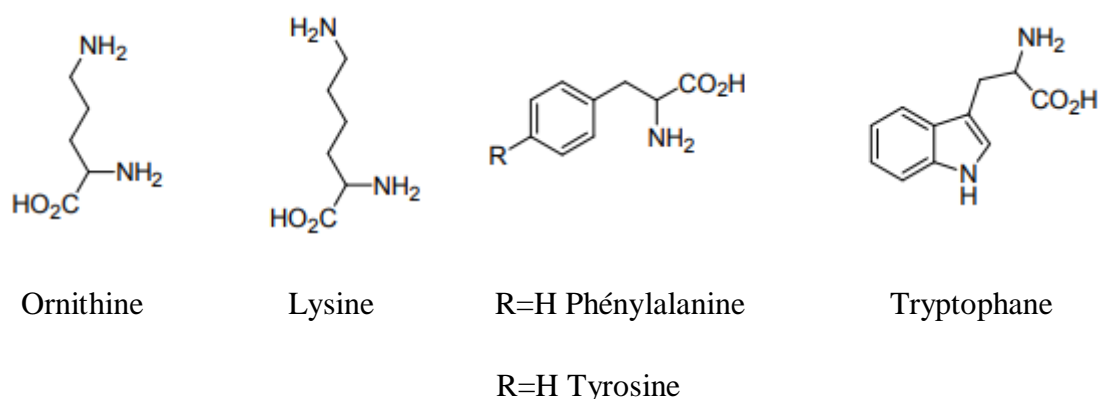


Figure 22 : Acides aminés précurseurs d'alcaloïdes (Benmekhbi, 2012).

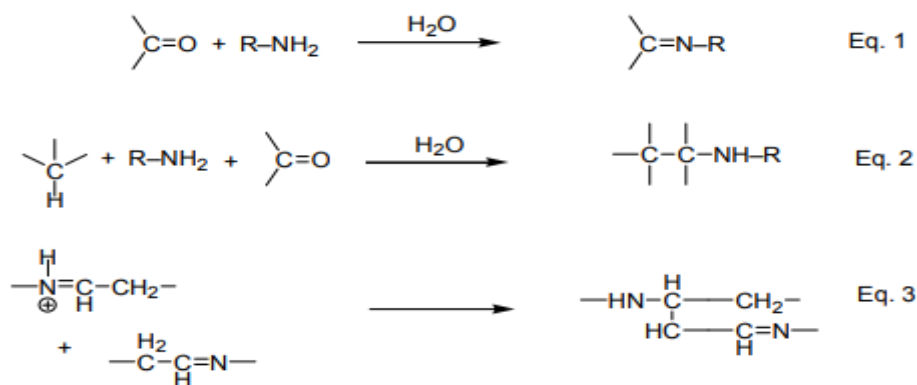
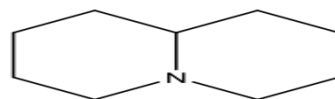
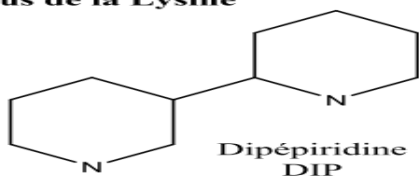
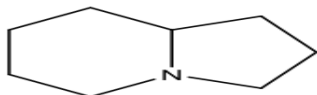
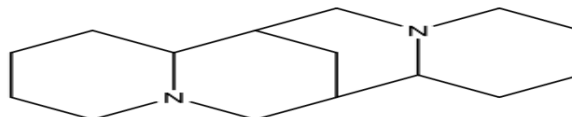
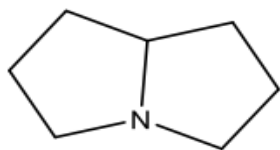


Figure 23 : Réactions admises pour la biosynthèse d'alcaloïdes (Benmekhbi, 2012).

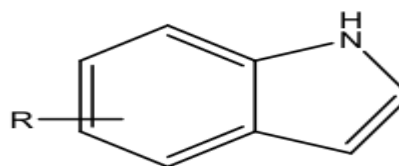
La figure (24) suivante représente quelques exemples d'alcaloïdes et leurs précurseurs.

**Issus de la Lysine**Quinolizidines QA  
bicycliques

Indolizidines Idz

Quinolizidines QA  
tétracycliques**Issus de la L'Ornithine**

Pyrrolizidines PA

**Issus du Tryptophane**

Alcaloïdes indoliques Ind

**Figure 24** : Quelques exemples d'alcaloïdes et leurs précurseurs (Meriane, 2018).

Les alcaloïdes peuvent être groupés en fonction de leurs sources végétales ou selon la structure du système cyclique contenant l'atome d'azote, par conséquent on distingue (Hanson, 2003) :

- ◆ Les alcaloïdes vrais : l'azote est inclus dans un hétérocycle, dérivent des acides aminés.
- ◆ Les proto-alcaloïdes ou alcaloïdes terpéniques : l'azote n'est pas inclus dans hétérocycle, dérivent des terpènes.
- ◆ Les pseudo-alcaloïdes : ne contiennent pas un azoté intra cyclique (Bakasso, 2009).

Certains alcaloïdes sont des antibactériens, antifongiques et antiviraux, et ces propriétés peuvent s'étendre à la toxicité pour les animaux, ils peuvent également être utilisés par les plantes comme herbicides contre les plantes concurrentes (Ernesto et al, 2008).

La plupart des alcaloïdes ayant une activité biologique chez l'Homme affecte le système nerveux (Margaret et al, 1998), comme ils présentent d'autres propriétés pharmacologiques connues : anticancéreuses, antibactériennes, antioxydantes, antiallegiques, antidiabétiques et hypolipidimiques (Nazar et al, 2020).

# **Chapitre IV**

## **Les activités biologiques**

## 1. Activité antioxydante

### 1.1. Le stress oxydatif

Tous les organismes aérobies sont strictement dépendants de l'oxydation phosphorylante mitochondriale pour la production d'adénosine triphosphate (ATP) et l'homéostasie énergétique. L'oxygène est aussi strictement indispensable du fait de son potentiel oxydant très élevé, ce qui le rend parallèlement très dangereux pour toutes les molécules de l'organisme (Leverve, 2009).

Par définition, le stress oxydatif est un terme non spécifique qui décrit de façon générale un déséquilibre entre la production des radicaux libres et les capacités de défense antioxydante de l'organisme (Baudin, 2020 ; Grasmann et al, 2020).

### 1.2. Les radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique, molécule, *morceau* de molécule ou simple atome, capable d'avoir une existence indépendante (libre) en contenant un ou plusieurs électrons célibataires. Un électron non apparié sur une couche orbitale, cela lui confère une grande réactivité donc une demi-vie très courte (Goudable et al, 1997).

Ce déséquilibre n'est que transitoire et est comblé par l'acceptation d'un autre électron ou par le transfert de cet électron libre sur une autre molécule (Afonso et al, 2007).

Les radicaux libres (Tableau 4) les plus courants sont les espèces réactives de l'oxygène (ERO ou ROS) ou de l'azote (ERA ou RNS) (Zerargui, 2015).

**Tableau 4:** Les principales formes des radicaux libres générés par les systèmes biologiques (Zerargui, 2015).

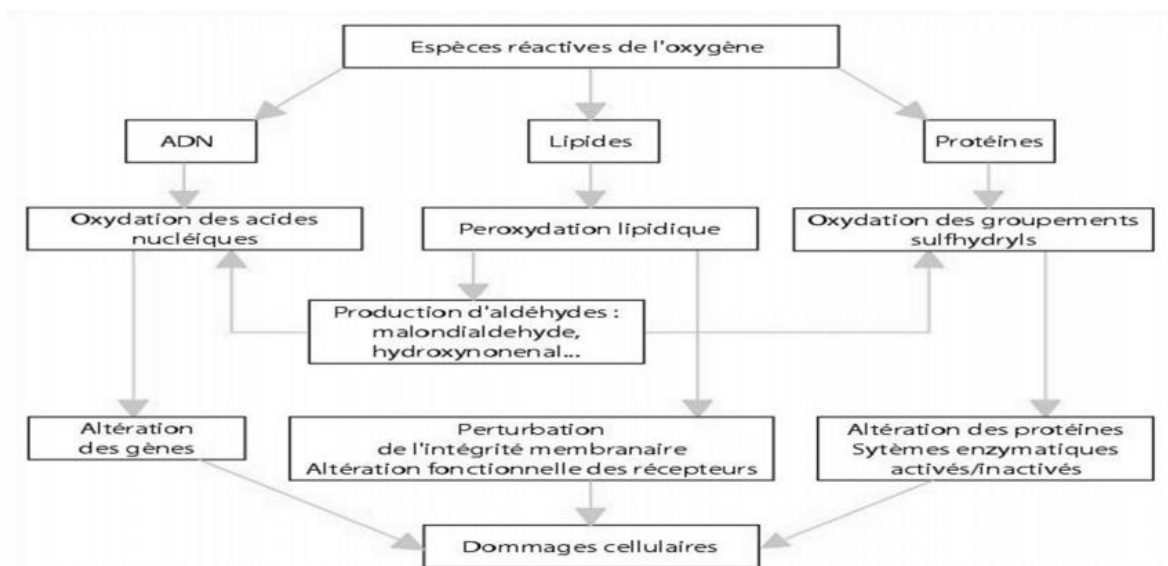
Nom	Symbole
Anion superoxyde	$O_2^{\bullet -}$
Radical hydroxyle	$OH^{\bullet}$
Monoxyde d'azote	$NO^{\bullet}$

<b>Peroxyde d'hydrogène</b>	H <sub>2</sub> O
<b>Acide hypochlorique</b>	HOCl
<b>Oxygène singulet</b>	1O <sub>2</sub>
<b>Peroxynitrite</b>	ONOO <sup>-</sup>
<b>Radical alcoxy</b>	RO
<b>Radical peroxy</b>	ROO <sup>-</sup>

Ils sont impliqués dans la régulation des différentes fonctions physiologiques tels que : le contrôle du tonus vasculaire, la transduction de signal tel que la S-nitrosylation de plusieurs protéines récepteurs, l'adhérence des leucocytes et l'inhibition de l'agrégation plaquettaire (**Beaudeau et al, 2006 ; Parihar et al, 2008**).

Les RL jouent un autre rôle important dans l'activation des processus inflammatoires où ils activent les facteurs de transcription induisant la transcription des gènes codants pour des protéines impliquées dans la réponse inflammatoire (**Closa et al, 2004**). Comme ils peuvent intervenir dans l'activation de certaines enzymes, des canaux ioniques et des récepteurs membranaires (**Favier, 2003 ; Parihar et al, 2008**).

Chez l'Homme, de nombreuses situations pathologiques sont associées à une production accrue de radicaux libres tels que les lésions endothéliales (lors des processus carcinologiques, de athérosclérose, hypertension artérielle...) (**Huet et al, 2008**), outre les maladies rhumatismales, l'asthme, cancer, diabète et vieillissement (**Afonso et al, 2007**), par l'oxydation des protéines, de l'ADN et surtout par superoxydation des lipides (Figure 25) (**Fendri et al, 2006**).



**Figure 25** : Principaux dommages cellulaires induits par les radicaux libres et provoqués sur l'ADN, protéines et lipides (Bennamara, 2017).

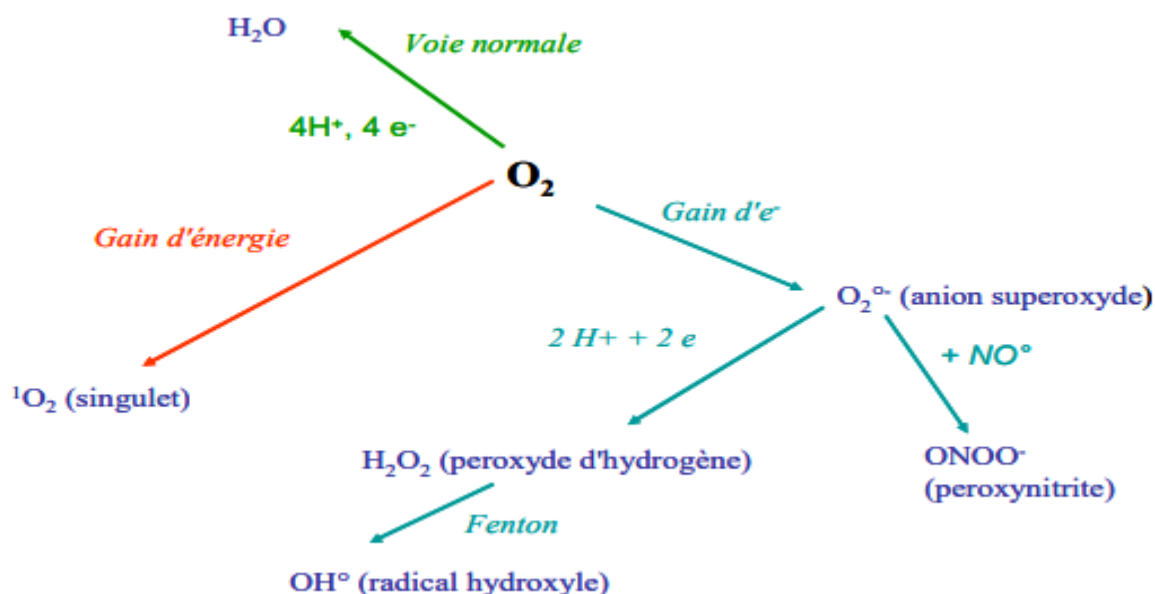
### 1.2.1. Espèces réactives de l'oxygène

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont principalement formées lors de l'oxydation des lipides par le cycle de Krebs et lors de la chaîne de transport mitochondriale d'électrons (Figure 28) (Baratli, 2015).

La réduction de l'oxygène permet de distinguer les composés oxydants suivants :

- ◆ Les radicaux libres primaires : ils dérivent directement de l'O<sub>2</sub> par une réaction de réduction.
- ◆ Les radicaux libres secondaires : ils sont formés par la réaction des radicaux libres primaires sur les composés biochimiques cellulaires ;
- ◆ Les espèces actives de l'oxygène : ce sont des molécules qui ne possèdent pas d'électrons non appariés mais ont un pouvoir oxydant, car elles peuvent donner naissance à des radicaux libres (Mongens, 2013).

Dans les conditions physiologiques, environ 0,4 à 4% d'électrons s'échappent et réagissent directement avec l'oxygène dissous dans le cytoplasme et donnent naissance à des ERO représentés dans la figure (26). Celles-ci soit des radicaux libres comme l'anion de superoxyde (O<sub>2</sub>•<sup>-</sup>) ou le radical hydroxyle (OH•), soit des molécules comme le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) ou l'oxygène singulet (<sup>1</sup>O<sub>2</sub>) (Haleng et al, 2007).



**Figure 26 :** Formation des espèces réactives de l'oxygène (Nkhili, 2009).

➤ **Ion superoxyde  $O_2^{\bullet-}$**

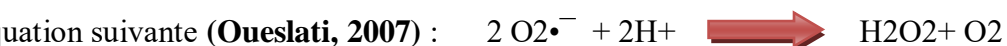
L'anion superoxyde est formé par réduction monoélectronique de l' $O_2$ . Il est produit majoritairement au niveau de la chaîne respiratoire chez les bactéries comme chez les organismes supérieurs (Bonnot, 2009).



Ces radicaux libres ne sont pas très réactifs et ont une demi-vie courte, mais ils constituent des radicaux précurseurs et ils exercent leurs effets par la formation d'espèces radicalaires beaucoup plus réactives (Ronald, 2011).

➤ **Le Superoxyde d'oxygène  $H_2O_2$**

L'eau oxygénée (ou peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$ ) est un produit plus stable que les superoxydes, il peut se déprotoner pour donner l'anion hydroperoxyde ( $HO_2^-$ ) et l'ion peroxyde ( $O_2^{\bullet-}$ ). Sa formation se fait à partir du radical superoxyde en solution aqueuse selon l'équation suivante (Oueslati, 2007) :



➤ **Le radical hydroxyle  $OH^\bullet$**

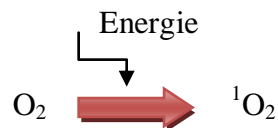
Le radical hydroxyle est généré par la réaction du peroxyde d'hydrogène avec l'anion superoxyde (réaction d'Haber –Weiss), engendrant alors un ion  $OH^-$  inoffensif et un radical  $OH^\bullet$  :



Il a une demi-vie excrément courte et il a la capacité de réagir très rapidement avec la plupart des molécules biologiques (Kadeche, 2018).

➤ **L'oxygène singulet  $^1\text{O}_2$**

C'est une molécule mise en état d'excitation par activation photochimique de l'oxygène :



$^1\text{O}_2$  est très instable. Il peut apparaître durant les cycles de peroxydation lipidique. Il se forme au cours de l'attaque de l'eau oxygénée par la myéloperoxydase (une enzyme hémique présente en concentrations importantes  $\pm 5\%$  en poids dans les granules primaires des cellules polymorphonucléaires neutrophiles) durant la phagocytose (Belkheiri, 2010).

### 1.2.2. Espèces réactives de l'azote

➤ **Espèces radicalaires de l'azote**

Le monoxyde d'azote ( $\text{NO}\bullet$ ) est formé de manière endogène de à partir de la L-Arginine, de l'oxygène et du NADPH (Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate) par plusieurs enzymes d'oxyde nitrique synthase (NOS) en réponse à un certain nombre de stimulus physiologiques. C'est une espèce instable (Trabsa, 2015), et qui peut jouer le rôle d'un neurotransmetteur, un agent vasodilateur, un agent cytotatique et cytotoxique (Vadon-Le-Goff et al, 2018).



➤ **Espèces non radicalaires de l'azote**

Le monoxyde d'azote peut réagir avec la plupart des espèces oxygénées et se transforme en dioxyde d'azote  $\text{NO}_2$  ( $2 \text{NO}\bullet + \text{O}_2 \longrightarrow 2 \text{NO}_2$ ), lequel peut donner du trioxyde d'azote  $\text{N}_2\text{O}_3$  ( $\text{NO} + \text{NO}_2 \longrightarrow \text{N}_2\text{O}_3$ ) pour enfin aboutir à un ion nitrate stable ( $\text{NO}_2^-$ ) ( $\text{N}_2\text{O}_3 + \text{H}_2\text{O} \rightarrow 2 \text{NO}_2^- + 2\text{H}^+$ ). Il plus stable que son précurseur azoté, mais responsable de l'oxydation de nombreuses biomolécules (protéines, lipides et acides nucléiques) (Rezaire, 2012).

### 1.2.3. Sources des ERO et ERN

Les principales sources des radicaux libres sont soit endogènes ou exogènes (Figure 27).

#### a) Sources endogènes

- **Mitochondrie**

La chaîne respiratoire mitochondriale est considérée comme la première source des radicaux libres (RL) dans les organismes aérobies, il existe deux sites précis de formation des RL : les complexes I et III.

- **Cytochromes P450**

La plupart des Cyt P450 sont localisés dans le réticulum endoplasmique, alors que d'autres se localisent au niveau de la mitochondrie. Au cours de l'hydroxylation de leur substrat peut parfois conduire à la formation d'un ion superoxyde.

- **NADPH oxydase**

Le nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase catalyse la réaction monoélectronique de l'oxygène en utilisant le NADPH ou le NADH comme donneur d'électron entraînant la formation des radicaux superoxydes.

- **Xanthine oxydase XO**

La xanthine oxydase est présente dans le sang, les cellules endothéliales et aussi dans le foie. Elle génère les radicaux libres en réduisant l'hypoxanthine en xanthine, en faible quantité au repos (**Commeau et al, 2017**).

- **NO synthases**

Elles sont à l'origine de la production des NO•, mais peuvent sous certaines conditions produire des superoxydes (**Behadada, 2017**).

- **Phagocytose**

Ce processus représente une autre source des radicaux libres par l'activation de récepteurs membranaires des polynucléaires neutrophiles (**Cerou, 1994**).

#### b) Sources exogènes

Les rayonnements UV (320-400nm) sont absorbés par des chromophores qui vont alors excités pour fournir un oxygène singulet. Ils réduisent aussi l'O<sub>2</sub> en anion superoxyde

qui sera rapidement transformé par l'enzyme superoxyde dismutase (SOD) en  $H_2O_2$  qui sera réduit à son tour en radical hydroxyle  $OH\bullet$  par la réaction de Fenton (Guillouti, 2016).

D'une large variété de facteurs (tabac, pesticides, métaux lourds, herbicides, pollution, alcool, irradiations) peuvent contribuer à la production des radicaux libres (Beddou, 2015).

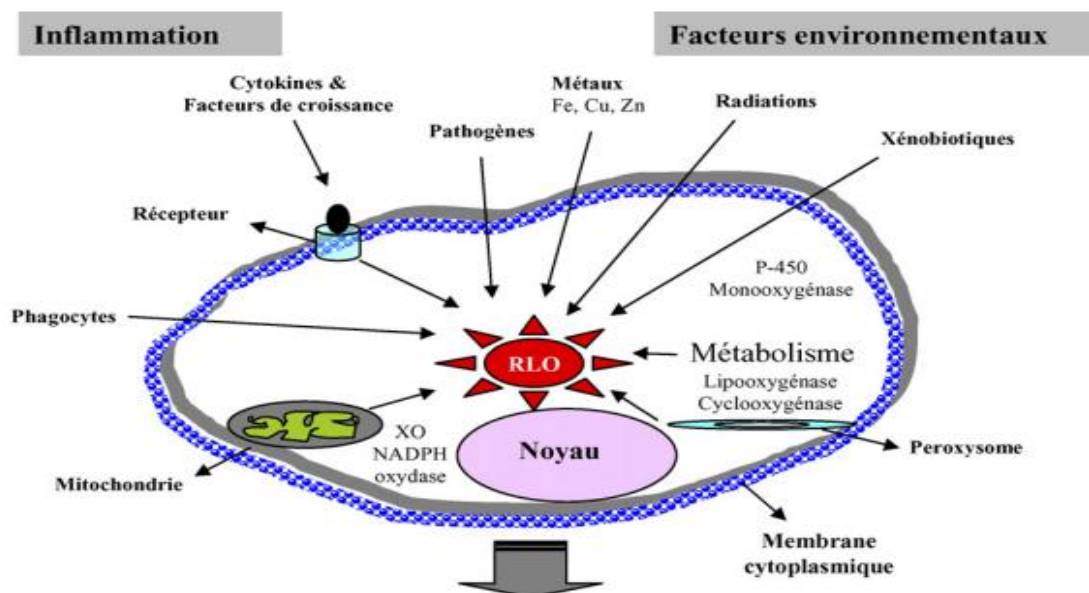


Figure 27 : Sources endogènes et exogènes des radicaux libres (Afonso et al, 2007).

### 1.3. Les antioxydants

D'après Halliwell (1994), un antioxydant est toute une molécule endogène ou exogène présente en faible concentration qui est capable de neutraliser, réduire et prévenir les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme.

L'organisme produit ses propres antioxydants comme la vitamine E ( $\alpha$ -tocophérol) et certaines enzymes ; on parle d'antioxydants endogènes, d'autres antioxydants, qualifiés d'exogènes, sont apportés par l'alimentation. C'est le cas de la vitamine C, de la vitamine E (qui est à la fois endogène et exogène), des caroténoïdes et des flavonoïdes (Pessel, 2013).

### 1.3.1. Types d'antioxydants

#### 1.3.1.1. Antioxydants naturels

Contre les effets délétères de l'oxygène et ses dérivés, l'organisme est doté d'un système de protection efficace enzymatique et non-enzymatique (Figure 28) (Tessier *et al*, 1995).

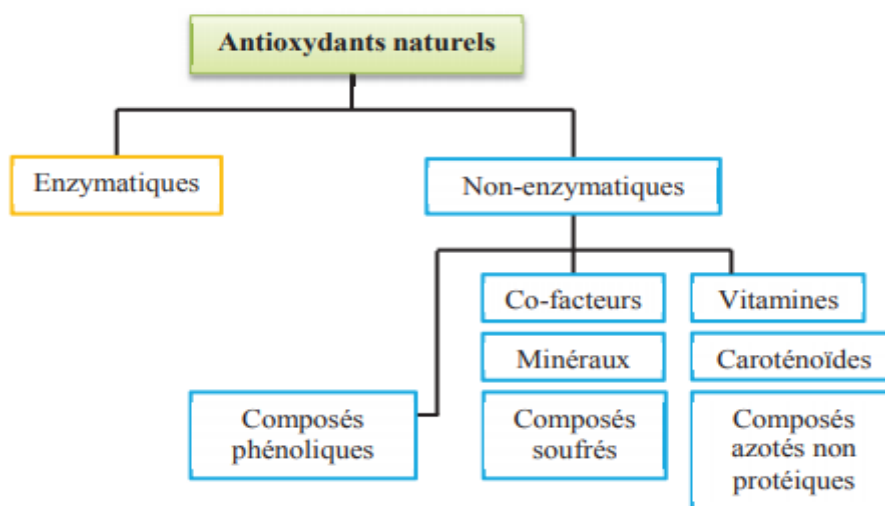


Figure 28: Les classes d'antioxydants naturels (Maurent, 2017).

#### ➤ Antioxydants enzymatiques

La défense enzymatique contre le stress oxydatif est assurée par plusieurs enzymes tels que la catalase, le superoxyde dismutase, les enzymes de cycle de l'ascorbate et les enzymes de cycle d'oxydoréduction de glutathion (principalement la glutathion peroxydase et la glutathion réductase). Ces enzymes agissent en cascade et chacune d'elles assure une réaction, le produit de l'une est généralement le substrat de l'autre (Benhamdi, 2014).

##### • La catalase

C'est une enzyme hémique, c'est-à-dire qu'elle possède un atome de fer qui participe à la fabrication de l'hème. Elle est formée par 4 sous-unités comprenant chacune un atome de fer sous forme  $Fe^{3+}$ . Elle est majoritairement retrouvée dans les hépatocytes, les érythrocytes et les cellules rénales pour catalyser la dismutation de  $H_2O_2$  en eau et en oxygène (Poisson, 2014) :



- **Le superoxyde dismutase**

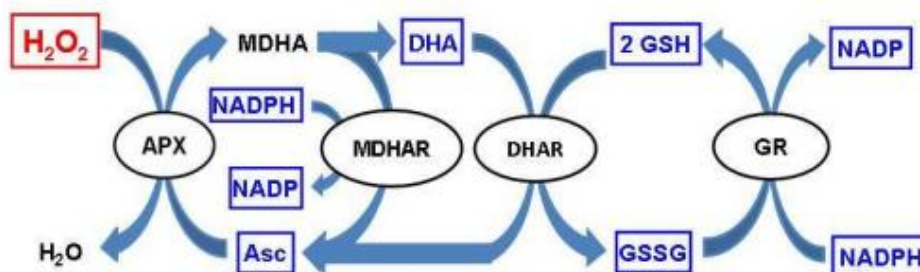
Les superoxydes dismutases (SODs) sont un groupe de métalloenzyme non hémiques. Ils forment la première ligne de défense contre les radicaux libres (Younus, 2018), ce rôle a été connu depuis 1968 (Menvielle-Bourg, 2005).

Ils consistent à détoxifier l'organisme du radical superoxyde, en catalysant la réaction suivante :  $O_2\cdot^- + O_2\cdot^- + 2H^+ \longrightarrow H_2O_2 + O_2$

Il existe plusieurs types de SOD caractérisés par l'atome métal situé sur leur site actif (Poinso, 2016), la SOD Cu/Zn cytosolique (SOD1), nucléaire et pyroxysonique, la SOD Mn strictement mitochondriale (SOD2), il existe une 3<sup>ème</sup> forme localisée dans le milieu extracellulaire, dont l'activité dépend du Cu et Zn (SOD3) (Kattan, 2009).

- **Les enzymes de cycle de l'ascorbate**

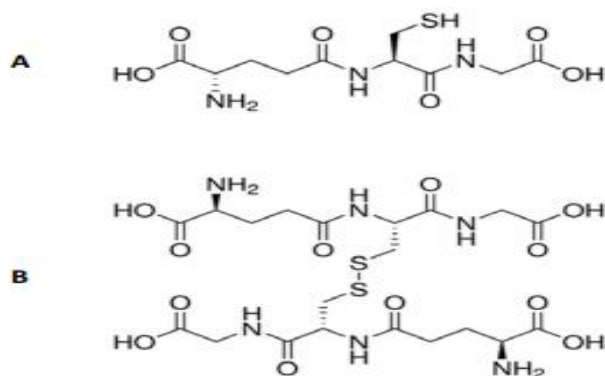
Le cycle Asada-Halliwell-foyer est un cycle composé de quatre enzymes conduisant, par des réactions d'oxydoréduction successives, à la réduction de  $H_2O_2$  par l'ascorbate peroxydase via l'oxydation d'ascorbate, et la régénération du pool d'ascorbate (Bertrand, 2008), les réactions du cycle sont représentées dans la figure (29).



**Figure 29** : Les réactions du cycle Cycle Asada-Halliwell-Foyer (Bertrand, 2008).

- **Les enzymes d'oxydoréduction de glutathion**

C'est un peptide soluble, de formule  $\gamma$ -Glu-Cys-Glu, ces enzymes sont divisées en 2 types (Figure 33) : les glutathion peroxydase (GP), qui métabolisent une grande variété d'hydroperoxydases d'oxygène en plus de  $H_2O_2$ , ce dernier reste préférentiel pour la GP1, GP2 et GP3 par contre la GP4 est la seule capable d'agir directement sur les hydroxydes de phospholipides (Chabory, 2009). Les glutathion réductases (GR) ont un rôle à générer le GSH (glutathion réduit) à partir du GSSG (glutathion oxydé) (Figure 30) en utilisant le NADPH (Lallement, 2014).



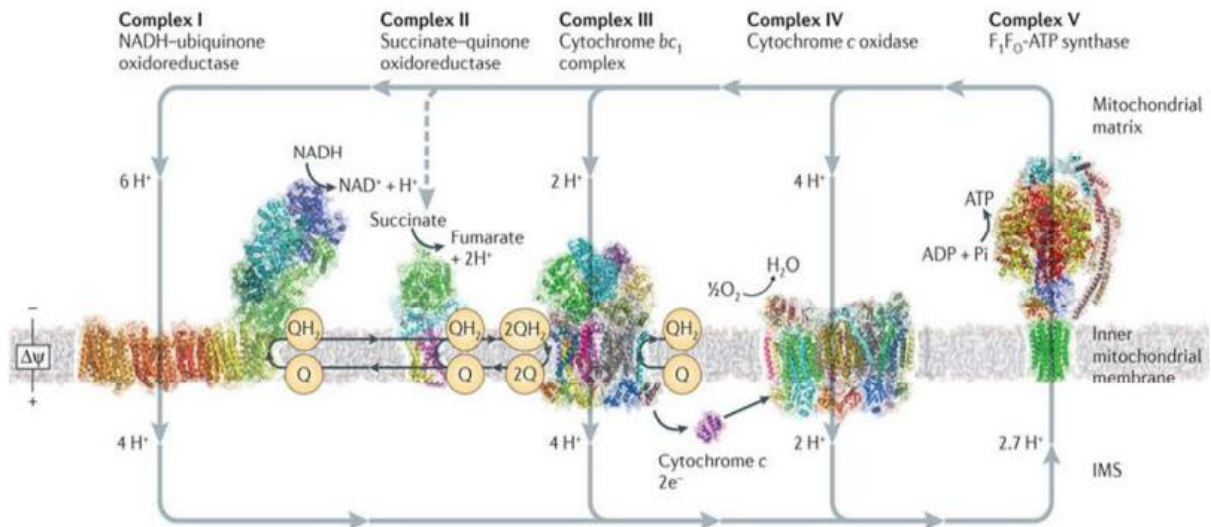
**Figure 30 :** Formules développées du glutathion réduit (A) et du glutathion oxydé (B) (Lallement, 2014).

➤ **Antioxydants non-enzymatiques**

Leurs sources sont soit endogènes ou exogènes.

❖ **Antioxydants non-enzymatiques endogènes**

- **Acide urique :** est un composé issu du catabolisme des bases puriques. Il se lie avec le fer, le cuivre pour agir comme un donneur d'électrons capable ainsi de stabiliser les radicaux hydroxyles  $\text{HO}^\circ$ , peroxyde  $\text{ROO}^\circ$ , et l'oxygène singulet (Groussard et al, 2003 ; Powers et al, 2008).
- **Glutathion :** Le glutathion réduit (GSH), réduit le peroxyde d'hydrogène et/ou les peroxydes organiques grâce à la réaction catalysée par la glutathion peroxydase, c'est un antioxydant abondant dans l'organisme où il joue un rôle de protection des tissus et de protéines par la réduction des radicaux formés par l'oxydation des vitamines E et C. Il est principalement fourni par l'alimentation même si l'organisme est aussi capable d'en produire (Richard, 2013).
- **Coenzymes Q<sub>10</sub> ou ubiquinone :** est le 2,3-diméthoxy-5-méthyl-6-décaprényl benzoquinone, composé d'un noyau benzoquinone hydrophile relié à une longue chaîne isoprénoïde hydrophobe. Il fonctionne comme un transporteur d'électrons depuis les complexes I et II vers le complexe III (Figure 31). Son action permet de protéger efficacement les protéines, les lipides et l'ADN de l'oxydation (Beue, 2013).



**Figure 31** : Le transport d'électrons au niveau de la chaîne respiratoire (Gonzalez, 2015).

- **Bilirubine** : est un produit terminal de la dégradation de l'hème et résulte essentiellement de catabolisme de l'hémoglobine par les cellules du système réticuloendothéliale. Elle est capable de piéger les radicaux libres peroxyde  $RO^{2-}$  et l'oxygène singulet, elle protège l'albumine et les acides gras liés à lui-même des attaques radicalaires (Dwassy, 2014).
- **Mélatonine** : est une hormone produit par la glande pinéale,, elle détruit ou inhibe l'action de certains radicaux libres et éléments facteurs de stress oxydatif tels que le radical hydroxyle, peroxyde d'hydrogène, monoxyde d'azote et l'anion peroxynitrite. Elle augmente ainsi l'activité de plusieurs enzymes antioxydants pour une meilleure protection contre les radicaux libres (Sonnonguebwaoga, 2012).
- **Mélanine** : ce sont des pigments formés par oxydation et polymérisation de la tyrosine grâce à l'action d'enzymes (tyrosine hydroxylase et tyrosinase). Les mélanines noires et marron présentent dans la peau, ont la capacité de la protéger des rayonnements ultraviolets, elles comportent comme piègeurs des radicaux libres (Dwassy, 2014).
- ❖ **Antioxydants non-enzymatiques exogènes**
- **Vitamine C** : ou acide ascorbique (Figure 32), est une molécule hydrophile que l'on retrouve dans de nombreux fruits comme : les oranges, les citrons et les fraises. Elle est capable de piéger les radicaux libres mais son intérêt majeur en terme de pouvoir antioxydant réside en sa capacité à régénérer la vitamine E au sein de la membrane (Figure 33) (Desmier, 2016).

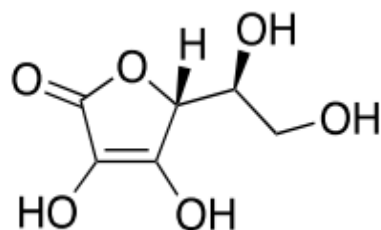


Figure 32 : Structure de la vitamine C (Desmier, 2016).

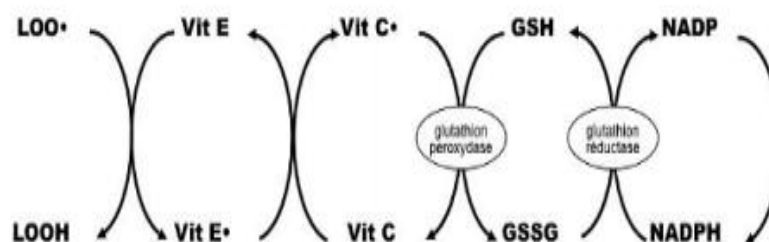


Figure 33 : La régénération de vitamine E à partir de la vitamine C (Desmier, 2016).

- Vitamine E** : est un composé amphiphile, capable de s'insérer dans les membranes cellulaires : globules rouges, cellules endothéliales, cellules musculaires, neurones (c'est le seul antioxydant du système nerveux central) et les gamètes. Il existe plusieurs formes de la vitamine E, différenciées par les substituants du noyau chromanol (noyau benzyle associé à un hétérocycle à 6 carbones substitué par un hydroxyle et par une chaîne latérale ramifiée saturée s'il s'agit de tocophérol ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, ou  $\delta$ -tocopherol) ou insaturée s'il s'agit de tocotriénols ( $\alpha$ -,  $\beta$ -,  $\gamma$ -, ou  $\delta$ -tocoprienol) (Odile et al, 2005).
- Caroténoïdes et vitamine A** : la vitamine A est exclusivement animale. Cependant, sous ce nom de vitamine A se cachent aussi d'autres molécules appelées vitamères, qui sont dotés de l'activité de rétinol comme les caroténoïdes ou provitaminiques A qui sont très largement répandus dans le règne végétal ( $\beta$ -carotène,  $\beta$ -cryptoxanthine). La vitamine A possède une importante activité antioxydante grâce à sa longue chaîne portant de multiples insaturations conjuguées par contre l'activité antioxydante des caroténoïdes (composés terpéniques formés à partir d'unités isopréniques) repose essentiellement sur le piégeage d'anion superoxyde ou des radicaux peroxydes (Grar, 2017 ; Djenidi, 2019).

### 1.3.1.2. Antioxydants synthétiques

Il existe de nombreuses molécules synthétiques possédant un caractère antioxydant, la plupart sont des composés phénoliques. Le plus couramment utilisé est le Trolox® (Figure 37) ou acide 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchromane-2-carboxylique, est un analogue de la vitamine E. Il possède un fort potentiel antioxydant. Le 2,6-di-tert-butyl-4-méthoxyphénol, plus connu sous le nom de BHT (Figure 34) est un antioxydant utilisé comme conservateur dans l'industrie agro-alimentaire (Maurent, 2017).

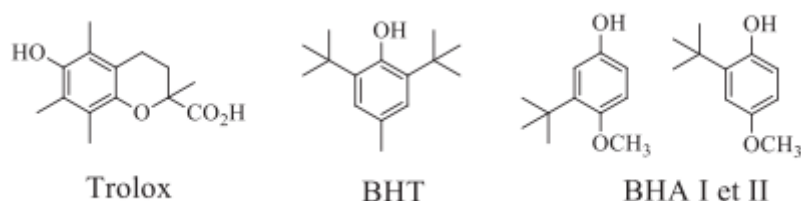


Figure 34 : Structures de Trolox®, BHT, BHA I et II (Maurent, 2017).

### 1.3.2. Mécanismes d'action des antioxydants

Généralement, les cellules utilisent les antioxydants pour contrôler leur état de stress autrement dit, le niveau d'espèces réactives de l'oxygène. Selon leur mode d'action ils sont regroupés en deux classes :

- **Les antioxydants piègeurs** : ce type d'antioxydants sont capables de piéger les radicaux libres et en captant leur électrons célibataires et en les transformant en molécules ou ions stables, parmi les quels, on trouve la vitamine C, vitamine E, polyphénols, glutathion réduit.
- **Les antioxydants préventifs** : cette classe des antioxydants utilise une stratégie enzymatique visant à détruire principalement les superoxydes et les peroxydes, tels que : les superoxydes dismutases, les catalase à cofacteur fer, l'hème oxygénase (Krim, 2014).

1.4. Méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante *in vitro*Tableau 5 : Tests de l'activité antioxydante *in vitro* (Madi, 2018).

Tests	DPPH	ABTS ou TEAC	FRAP	ORAC
Mécanismes réactionnels	- transfert d'électron majoritaire	- transfert d'électron et de proton.	- transfert d'électron.	- transfert de proton
Nature des molécules testées	- hydrophiles et lipophiles.	- hydrophile et lipophiles.	- hydrophiles.	- hydrophiles et lipophiles.
Expression des résultats	- CI50 et/ou en mg ou $\mu\text{mol}$ équivalent d'une molécule de référence.	- CI50 et/ou en mg ou $\mu\text{mol}$ équivalent d'une molécule de référence.	- en mg ou $\mu\text{mol}$ équivalent $\text{Fe}^{2+}$ .	- CI50 et/ou en mg ou $\mu\text{mol}$ équivalent d'une molécule de référence.
Avantages	- très facile à mettre en œuvre. - peu couteux.	- très facile à mettre en œuvre. - cinétique de réaction très rapide. - peu couteux.	- très facile à mettre en œuvre. - peu couteux	- facile à mettre en œuvre. - couteux (nécessité d'un fluorimètre). - Utilisation d'un générateur de radicaux ( $\text{ROO}\cdot$ ).
Inconvénients	- encombrement stérique de molécules à hauts poids moléculaires. - interférences possibles à 515 nm. - forte dépendance au pH et au solvant. - radical inexistant <i>in vivo</i> .	- produits de dégradation antioxydants. - radical inexistant <i>in vivo</i>	- pH utilisé non physiologique. - interférences possibles à 595 nm. - interférences avec composés possédant $E^\circ < 0,77\text{V}$ .	- mécanismes de génération des ROO. - non physiologique. - interférences possibles des protéines.

## 2. Activité antibactérienne

### 2.1. Bactérie

Les bactéries sont parmi les plus anciens et abondants êtres vivants sur terre. Ce sont des microorganismes procaryotes, leur cellule est entourée par une membrane plasmique doublée d'une paroi parfois une capsule, à l'intérieur se trouve un chromosome circulaire libre, un protoplasme contenant des granulations et des vacuoles (Figure35).

La plupart des bactéries sont soit sphériques, soit allongées et même spiralées ou incurvées. En fonction de leur mode de nutrition et leur comportement vis-à-vis de l'oxygène, elles sont classées en 2 grandes catégories : bactéries aérobies et bactéries anaérobies. Elles se reproduisent selon 2 modes qui sont : la division simple et la sporulation (Riachifoulla, 2014 ; Khaldi, 2018).

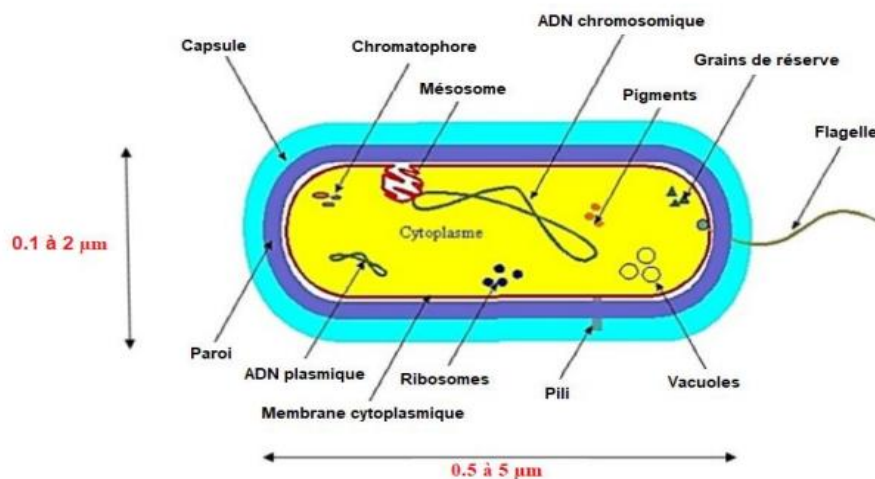


Figure 35: Exemple d'une structure bactérienne (Khaldi, 2018).

### 2.2. Culture des bactéries

Habituellement, les bactéries sont cultivées dans des milieux complexes à base d'extrait ou hydrolysats enzymatiques de viandes, ces milieux peuvent être :

- **Liquide (ou bouillons) :** où les bactéries se dispersent librement et leur multiplication se traduit par trouble, le plus souvent homogène.

- **Solide** : la solidification est obtenue par l'addition de l'agar (un extrait d'algues qui a la propriété à fondre à l'ébullition et se solidifier à des températures inférieures à 40°C. Dans ce milieu les bactéries se déposent à la surface. Lorsque la quantité des bactéries est faible, chaque bactérie se multiplie jusqu'à former un amas de bactéries visible à l'œil nu que l'on appelle colonie (Nauciel et al, 2005).

### 2.3. Les antibiotiques

Le terme « antibiotique » (du grec anti=contre, biotiks= concernant la vie), a été utilisé pour la première fois en 1889 (Muylaert et al, 2012). Ce sont des substances antibactériennes produites par des microorganismes (champignons et bactéries) ou de synthèse chimique, capables d'inhiber la croissance ou détruire les microorganismes (Ben-Abdallah et al, 2019 ; Liu et al, 2020), dans lesquels elles pénètrent en perturbant (Delamare, 1992), ou en agissant sur une étape principale de métabolisme (Berche, 1988).

Il existe plus de 10 000 molécules d'antibiotiques, mais seulement une certaines sont efficaces et utilisables pour des applications thérapeutiques, les autres sont trop toxiques et instables (Quoc-Tuc, 2012).

#### 2.3.1. Classification des modes d'action des antibiotiques

Selon Cohen (2001), la classification des antibiotiques est basée sur le spectre d'action, la cible, ou la famille chimique.

Les principales familles chimiques des antibiotiques sont :

- ◆ Bêta-lactamine : pénicilline et céphalosporines ;
- ◆ Aminosides: streptomycine, gentamycine ;
- ◆ Phénicolés: chloramphénicol et thiamphénicol ;
- ◆ Cyclines: tétracyclines, doxycycline ;
- ◆ Macrolides et apparentés: érythromycine, oléandomycine.

Les antibiotiques agissent habituellement soit comme bactéricides (ils tuent les bactéries), soit comme bactériostatiques (inhibent la croissance bactérienne et détruisent le microorganisme) (Brama, 2002).

Les antibiotiques agissent selon les 4 modes d'action suivants :

- I. L'interférence avec la synthèse de la paroi cellulaire : carbapénèmes,  $\beta$  lactamines.
- II. L'inhibition de la synthèse des protéines microbiennes:
  - ◆ Se lier avec la sous-unité 50S du ribosome: macrolides, la clindamycine.
  - ◆ Se lier avec la sous-unité 30S du ribosome: aminoglycosides, tétracyclines.
  - ◆ Se lier avec l'enzyme bactérienne isoleucyl-ARNt synthétase: chloramphenicol, tetracyclines.
- III. L'interférence avec la synthèse des acides nucléiques:
  - ◆ Inhibition de la synthèse de l'ADN: fluoroquinolones.
  - ◆ Inhibition de la synthèse d'ARN: la rifampicine.
- IV. L'inhibition des voies métaboliques: les sulfamides, les analogues de l'acide folique (Ferdjioui, 2014).

Le tableau (6) suivant permet d'avoir une vision globale sur la classification des antibiotiques et leurs mécanismes d'actions.

**Tableau 6:** Classes des antibiotiques et leurs mécanismes d'action (Battraud, 2017).

Antibiotiques à activité bactéricide		Antibiotiques à activité bactériostatique	
Classe	Cible	Classe	Cible
<b>Bêta-lactamine</b>	Paroi (peptidoglycane)	<b>Phénicol</b>	Ribosome
<b>Aminosides</b>	Ribosome	<b>Cyclines</b>	Ribosome
<b>Polymyxines</b>	Membrane cytoplasmique	<b>Macrolides</b>	Ribosome
<b>Rifamycines</b>	ARN polymérase	<b>Sulfamides</b>	Synthèse des acides nucléiques
<b>Quinolones</b>	ADN gyrase	<b>Nitroimidazole</b>	Acides nucléiques

## 2.4. La résistance des bactéries aux antibiotiques

La résistance aux antibiotiques est devenue une menace sérieuse pour la santé publique, constituant l'un des plus importants défis sanitaires mondiaux du 21<sup>ème</sup> siècle-**Landoulsi, 2017**). L'organisation mondiale de la santé a défini la résistance bactérienne aux antibiotiques dès 1961 de deux façon différente :

- **Définition thérapeutique :** une souche est dite « résistante » lorsque la concentration d'antibiotique qu'elle est capable de supporter est notablement plus élevée que la concentration atteignable *in vivo*.
- **Définition épidémiologique :** une souche est dite « résistante » lorsqu'elle supporte une concentration d'antibiotique notablement plus élevée que celle qui inhibe le développement de la majorité des autres souches de la même espèce.

Les deux définitions sont complétées par deux autres définitions :

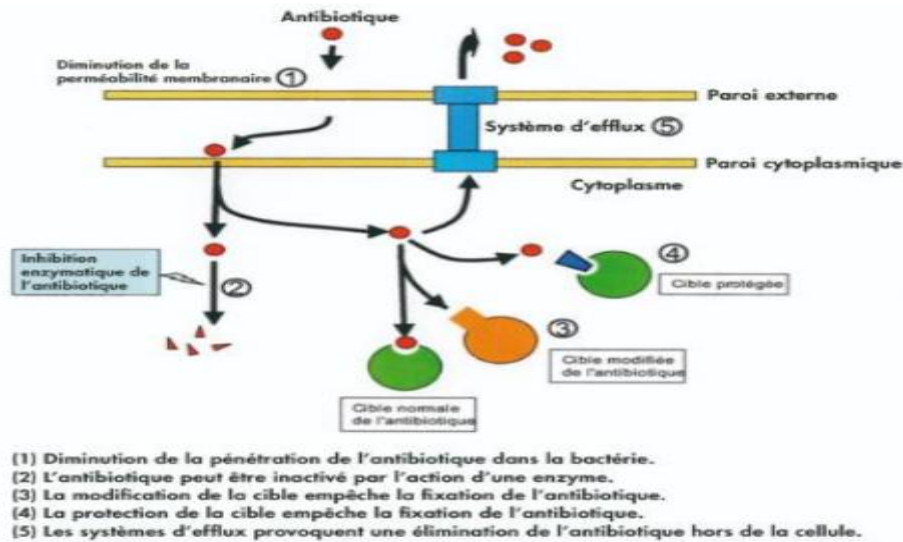
- **Définition génétique :** Une bactérie est dite « résistante » quand elle héberge des gènes codant pour cette résistance, ce qui se traduit comme un changement dans le code génétique du micro-organisme, codant ainsi un gène altéré.
- **Définition clinique :** Une bactérie est dite « résistante » quand elle échappe à l'action de l'antibiotique supposé actif, prescrit au malade, c'est ce qui se manifeste par un échec clinique relatif ou absolu de l'antibiothérapie. Dans la majorité des infections, un échec clinique se traduit par l'absence d'amélioration (fièvre, état général...etc.) après environ 72 heures de traitement et la prescription d'un deuxième antibiotique (**El Abdani, 2016**).

L'un des principaux facteurs d'émergence de la résistance microbienne était l'utilisation abusive des antibiotiques (**Landoulsi, 2017**).

La bactérie résiste l'action des antibiotiques par l'un ou les mécanismes suivant (Figure 36) :

- La modification de la cible : cette dernière est modifiée et l'antibiotique ne peut plus s'y fixer.
- L'inactivation enzymatique : l'antibiotique est modifié par la production d'une enzyme bactérienne et ne reconnaît plus sa cible.
- L'imperméabilité : c'est la diminution de la pénétration (**Lai, 2013**).

- L'efflux des antibiotiques : les bactéries sont capables d'éliminer les antibiotiques par pompage actif hors de la cellule.
- La protection de la cible : empêche la fixation de l'antibiotique (Veyssiere, 2019).



**Figure 36:** Les différents mécanismes de résistance bactérienne aux antibiotiques (Veyssiere, 2019).

### 2.4.1. Types de résistance

#### ➤ Résistance naturelle

La plupart des antibiotiques sont issus de la nature, certaines bactéries ont déjà acquis des résistances avant même d'avoir été exposées aux antibiotiques : il s'agit de la résistance naturelle (Morliere, 2014), donc elle fait partie du patrimoine génétique de l'espèce et par conséquent présente chez toutes les souches d'une même espèce, elle se transmet à la descendance de manière verticale et reste stable en fonction du temps (Mangin, 2016).

#### ➤ Résistance acquise

Il s'agit d'un caractère qui ne concerne alors que quelques (ou parfois de nombreuses) souches d'une espèce donnée, elle est moins stable mais elle se partage de façon importante dans le monde bactérien.

Cette résistance résulte d'une modification du capital génétique de la bactérie, lui permettant de tolérer une concentration d'antibiotiques plus élevée que celle qui inhibe les souches sensibles de la même espèce (Hnichi, 2017).

# **Chapitre V**

## **Méthodes d'extraction des métabolites secondaires et évaluation des activités biologiques**

# Chapitre V Méthodes d'extraction des métabolites secondaires et évaluation des activités biologiques

---

L'étude expérimentale a été prévue s'effectuer au niveau du laboratoire pédagogique de biologie à l'université Abbes Laghrour - Khenchela-, mais en raison de la propagation de la pandémie de virus Sars-2-COVID-19 dans le monde, le ministère de tutelle a annulé le travail expérimental aux laboratoires comme mesure préventive.

## 1. Méthodes d'extraction des métabolites secondaires

Les méthodes d'extraction ont été adoptées dès la préhistoire par les hommes qui avaient recours à la filtration de l'eau. Les Égyptiens connaissaient l'enflourage à froid ou à chaud permettant d'extraire le parfum des fleurs (Emuri *et al*, 2010).

L'extraction est une étape nécessaire et présente dans de nombreux procédés de fabrication dans les différents domaines industriels relevant de la pharmacie, de la cosmétique, de la parfumerie et de l'agroalimentaire (Chemmat, 2011). Il n'y a pas une règle générale d'extraction des produits naturels. La littérature montre une diversité de techniques pour une même classe de substances naturelles (Ziane, 2016).

### 1.1. Extraction solide-liquide

L'extraction solide-liquide est une opération de transfert de matière entre une phase qui contient la matière à extraire «solide», et un solvant d'extraction «liquide». Le but de cette opération est d'extraire et de séparer un ou plusieurs composants mélangés à un solide dans un solvant (Herzi, 2013).

#### ➤ Extraction par la méthode préconisée en médecine traditionnelle (décoction)

Pour cette technique d'extraction, la matière végétale soumit à un séchage à l'air libre.

Selon Konkon (2006), le protocole de cette méthode est le suivant :

- ✓ Peser 10 gramme de feuilles séchées ;
- ✓ Ajouter les feuilles séchées au 200 ml d'eau distillée puis agiter manuellement et doucement ;
- ✓ Porter à ébullition dans un bain marie pendant 30 minutes ;
- ✓ Laisser le mélange refroidir à la température ambiante ;
- ✓ Filtrer le mélange sur un papier filtre Wattman n°1 ;
- ✓ Répéter la procédure trois fois (fraction retenue par le filtre dans 200 ml d'eau distillée bouillante);

## Chapitre V Méthodes d'extraction des métabolites secondaires et évaluation des activités biologiques

---

- ✓ Les trois filtrats obtenus sont placés dans un seul récipient.

### ➤ Extraction par macération

La macération consiste à laisser la poudre du matériel végétal en contact prolongé avec un solvant pour en extraire les principes actifs. C'est une extraction qui se fait à température ambiante et qui a l'avantage de préserver les substances thermosensibles. Cette extraction se déroule en deux étapes (**Bouchouka, 2016**) :

#### ◆ Macération en milieu aqueux

- ✓ Peser 5g des feuilles sèches ;
- ✓ Placer les feuilles sèches dans un erlenmeyer et ajouter 100 ml d'eau distillée ;
- ✓ Laisser le mélange à température ambiante pendant 24 heures ;
- ✓ Filtrer et récupérer l'extrait dans un flacon en verre.

#### ◆ Macération en milieu organique (éthanol)

- ✓ Peser 5g des feuilles sèches;
- ✓ Placer la matière végétale dans un erlenmeyer et ajouter 100 ml d'éthanol à 10% ;
- ✓ Fermer et laisser le mélange à température ambiante pendant 24 heures ;
- ✓ Filtrer et récupérer l'extrait dans un flacon en verre ;
- ✓ L'extrait soumis à une évaporation de solvant à sec sous pression réduite à 40°C à l'aide d'un évaporateur rotatif (**Djermane et al, 2017**).

## 1.2. Criblages phytochimiques

Le criblage permet de détecter les différentes familles chimiques présentes dans les extraits préparés par des réactions de coloration, de précipitation et des observations sous lumière ultra- violette (**Harbone, 1998**). Ces tests phytochimiques ont été décrits par (**Kone, 2018**).

### ➤ Tests de détection des polyphénols

#### ◆ Sur le broyat

Dans un tube à essais contenant 5 ml d'infusé à 5% (5g de broyat dans 100 ml d'eau bouillante), est ajouté 1 ml d'une solution aqueuse diluée de trichlorure de fer ( $\text{FeCl}_3$ ) à 1%. En présence de composés polyphénoliques, il se développe une coloration verdâtre ou bleu noirâtre.

## **Chapitre V Méthodes d'extraction des métabolites secondaires et évaluation des activités biologiques**

---

### **◆ Sur les extraits**

Une goutte de solution alcoolique de chlorure ferrique 2% est ajoutée à 2 ml d'extrait. L'apparition d'une coloration bleue noirâtre ou verte plus ou moins foncée traduit la présence de composés phénoliques.

### **➤ Tests de détection des alcaloïdes**

#### **◆ Sur le broyat**

Dix (10) grammes de poudre végétale sont ajoutés à 50 ml d'une solution d'acide sulfurique diluée au 1/10. Le mélange est agité et macéré pendant 24 heures à la température ambiante du laboratoire puis filtré sur papier Wattman. Dans 2 tubes à essais contenant chacun 1 ml de filtrat sont respectivement ajoutées 5 gouttes de réactifs de Mayer et de Dragendorff. La présence d'alcaloïdes est révélée par l'apparition de précipité.

#### **◆ Sur les extraits**

Le résidu obtenu à partir de 6 ml d'extrait évaporé est repris dans 6 ml d'alcool à 60° (degré alcoolique). La solution alcoolique ainsi obtenue est répartie dans 2 tubes à essais. Dans le premier tube, sont ajoutées 2 gouttes de réactifs de Dragendorff. L'apparition d'un précipité ou d'une coloration orange indique la présence d'alcaloïdes. Dans le deuxième tube, sont ajoutées 2 gouttes de réactif de Mayer. L'apparition de coloration brune-rougeâtre indique une présence d'alcaloïdes.

### **➤ Tests de détection des terpènes par la réaction de Lieberman et Burchard**

#### **◆ Sur le broyat**

Une masse de 1g de broyat de l'organe végétal est macéré dans 20 ml d'hexane pendant 24h. L'extrait est filtré trois fois sur du coton puis une fois sur du papier Wattman. L'extrait à l'hexane obtenu est complété à 20 ml.

Dans une capsule, 10ml d'extrait hexanique sont évaporés à sec et repris dans un tube avec un mélange de 1 ml d'anhydride acétique et 1 ml de chloroforme. Un volume de 1 à 2 ml d'acide sulfurique est ajouté avec précaution dans le tube contenant l'extrait. En cas de réaction positive, il se forme un anneau rouge-brunâtre ou violet à la zone de contact des deux liquides.

# Chapitre V Méthodes d'extraction des métabolites secondaires et évaluation des activités biologiques

## ◆ Sur les extraits

Un volume de 5 ml de la solution à analyser est évaporé à sec dans une capsule sur un bain de sable. Le résidu obtenu est dissout à chaud dans 1 ml d'anhydride acétique puis transvasé dans un tube à essais auquel est ajouté 0,5 ml d'acide sulfurique concentré avec précaution. La réaction est positive, s'il y a apparition d'un anneau pourpre ou violet virant au bleu puis au vert.

## 2. Evaluation des activités biologiques

### 2.1. Evaluation de l'activité antioxydante

- Le test de piégeage du radical DPPH

- Principe

Le test DPPH (diphénylpicrylhydrazyl) est une méthode largement utilisée dans l'analyse de l'activité antioxydante des extraits de plantes (Liu et al, 2020).

Le DPPH se caractérise par sa capacité à produire des radicaux libres stables. Cette stabilité est due à la délocalisation des électrons libres au sein de la molécule (Figure 37). La présence de ces radicaux DPPH• donne lieu à une coloration violette foncée de la solution. La réduction des radicaux DPPH• par un agent antioxydant entraîne une décoloration de la solution (Molyneux,2004), Le changement de couleur peut être suivi par spectrophotométrie à 517nm et de cette façon le potentiel antioxydant d'une substance ou d'un extrait de plante peut être déterminé (Provici et al, 2010).

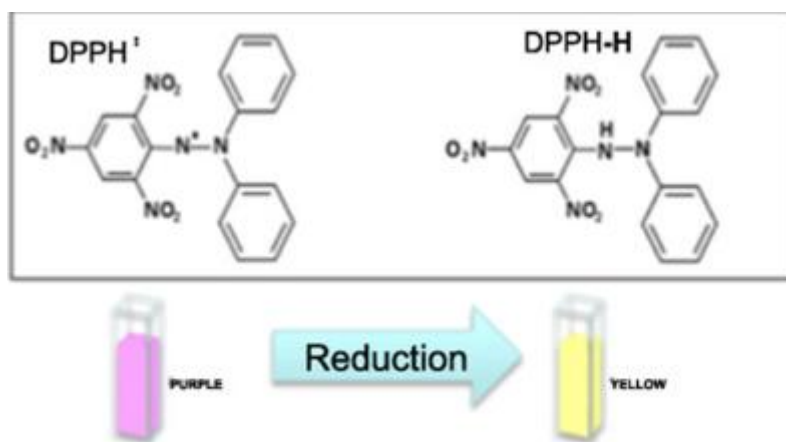


Figure 37: Réaction de test DPPH (2,2 diphényl -1-picryl hydrazyle) (Daniel et al, 2019).

# Chapitre V Méthodes d'extraction des métabolites secondaires et évaluation des activités biologiques

---

## 2.2. Evaluation de l'activité antibactérienne

La méthode d'évaluation est décrite par (Mebarkia et al, 2019).

### ➤ Les milieux de culture

Les milieux de culture utilisés pour réaliser le test sont les suivants :

- La gélose nutritive pour l'isolement et l'entretien des souches bactériennes.
- La gélose Mueller Hinton pour l'étude de la sensibilité des bactéries.

### ➤ Stérilisation des matériels

- Stériliser l'eau distillée, les tubes à essai utilisés dans la préparation des solutions bactériennes et les disques en papier Wattman (6 mm de diamètre) enrobés dans du

### Préparation de la suspension des souches de référence

- ✓ Incuber les souches microbiennes à tester dans des boîtes de pétrie contenant de la gélose nutritive ;
- ✓ Après 18h d'incubation à 37°C. Préparer des suspensions microbiennes d'une densité optique de 0.5 Mc Farland, pour chaque microorganisme, dans 5 ml d'eau distillée stérile.
- ✓ papier aluminium à l'autoclave à 121°C pendant 30 minutes.

### ➤ Ensemencement

L'ensemencement se fait sur un milieu Géloses Muller Hinton (MH), coulées en boîtes de Pétri sur une épaisseur de 4 mm (Les géloses sont séchées avant emploi), les étapes de l'ensemencement sont résumées comme suivant :

- ✓ Tremper un écouvillon stérile dans la suspension bactérienne ;
- ✓ L'essorer en le pressant fermement (en le tournant) sur la paroi interne du tube, afin de le décharger au maximum ;
- ✓ Frotter l'écouvillon sur la totalité de la surface gélosée, sèche, de haut en bas, en stries serrées ;
- ✓ Répéter l'opération deux fois, en tournant la boîte de 60° à chaque fois sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même. Finir l'ensemencement en passant l'écouvillon sur la périphérie de la gélose ;
- ✓ Réaliser une série de dilutions (1/1,1/2,1/4 et 1/8) de l'extrait organique dans le diméthylsulfoxyde (DMSO) à partir d'une solution mère 200 mg de l'extrait organique préalablement dissouts dans un ml DMSO.

## Chapitre V Méthodes d'extraction des métabolites secondaires et évaluation des activités biologiques

---

### ➤ Application des disques

- ✓ Imprégner des disques de papier filtre de 6,0 mm de diamètre (Wattman n° 1 individuellement avec 15 µl d'extrait à différentes concentrations ;
- ✓ A l'aide d'une pince stérile, appliquer les disques à la surface des milieux déjà ensemencés ;
- ✓ Placer un disque de l'antibiotique (Gentamicine 30µl) dans la boîte de Pétri comme contrôle positif ;
- ✓ Utiliser un disque imprégné de 5 µl de DMSO comme témoin négatif ;
- ✓ Répéter chaque test 3 fois ;
- ✓ Fermer les boites et les incuber à température ambiante pendant 20 min, ensuite dans une étuve à 37 °C /24 h.

### ➤ Lecture

La lecture se fait après 18 à 24 h d'incubation à 37° C, l'obtention d'un halo clair autour du disque indique l'inhibition de la croissance microbienne. Le diamètre de la zone d'inhibition est mesuré en mm incluant le diamètre du disque.

La sensibilité est regroupée comme suit :

- ✓ Non sensible pour un diamètre inférieur à 8 mm ;
- ✓ Sensible pour un diamètre de 9-14 mm ;
- ✓ Très sensible pour un diamètre de 15-19 mm ;
- ✓ Extrêmement sensible pour diamètre supérieur à 20 mm.

# Chapitre V Méthodes d'extraction des métabolites secondaires et évaluation des activités biologiques

---

## 3. Activités biologiques de *Reum palmatum*

### 3.1. Activité antioxydante

Le stress oxydant est défini comme étant un déséquilibre entre la présence d'espèces réactives de l'oxygène et de nitrogène et la capacité de l'organisme à neutraliser leur action par les systèmes antioxydants, ce déséquilibre provoque des dommages sur certaines macromolécules (ADN, protéines et lipides) conduisant à l'apparition de diverses maladies mortelles (Amor, 2017 ; Kada, 2018).

Ces dernières années, plusieurs recherches scientifiques ont été développées pour l'extraction, l'identification et la quantification des antioxydants naturels à partir des substances naturelles à savoir, les plantes médicinales. Dans ce contexte, une comparaison sera faite entre trois espèces de genre *Rheum* afin d'évaluer leur activité antioxydante.

L'activité antioxydante des extraits de chloroforme et de méthanol des racines et des tiges de *Rheum ribes* a été évaluée par Öztürk et al, (2007) à l'aide d'un système modèle d'acide b-carotène-linoléique, tandis que trois méthodes ont été utilisées : DPPH et ABTS radical scavenging activities as well as ferric reducing power FRAP pour tester le pouvoir antioxydant de l'extrait méthanolique des racines de *Rheum palmatum* par Sokol-Letowska et al, (2009), par contre chez le *Rheum rhabarbarum*, le potentiel antioxydant des extraits méthanoliques des tiges a été déterminée par Stanislaw et al, (2019) à l'aide de la capacité antioxydante équivalente au trolox (TEAC), DPPH, ABTS et la méthode de FRAP chez deux variétés (la rhubarbe de Victoria et la rhubarbe rouge de Malinowy, dont la rhubarbe de Victoria de la récolte de printemps a été marquée comme VS et de la récolte d'automne comme VA. La rhubarbe rouge de Malinowy de la récolte de printemps a été marquée comme MS et de la récolte d'automne comme MA).

Toutes les trois espèces ont montré une activité antioxydante très élevée, cela est expliqué par leur teneur en composés phénoliques totaux (ils sont parmi les antioxydants végétaux, caractérisés par leur capacité à absorber les radicaux libres (Nawaz et al, 2006)).

- Pour l'espèce *Rheum ribes* les extraits de méthanol ont montré un pouvoir réducteur plus faible que les extraits de chloroforme des racines et des tiges parce que l'étude a prouvé que celles-ci ont une teneur en composés phénolique plus élevée, surtout dans les racines, que d'autres.

## Chapitre V Méthodes d'extraction des métabolites secondaires et évaluation des activités biologiques

---

- Pour le *Rheum palmatum*, les quantités les plus élevées de composés phénoliques sont découvertes pour les extraits de racines d'une année. La concentration de polyphénols dans les extraits de racines de deux et trois ans est plus faible.
- Pour le *Rheum rhabarbarum*, la MS rhubarbe est caractérisée par le plus élevé pouvoir antioxydant et la VA rhubarbe y'est caractérisée par le plus faible car le contenu total de polyphénols (TP) le plus élevé est trouvé pour MS, mais la teneur en TP de la rhubarbe VS et VA est semblable

Selon les résultats obtenus, on a remarque que le genre *Rheum* possède une teneur importante en composés phénoliques, laquelle dépend d'un certain nombre de facteurs :

- ✓ **Le solvant d'extraction** : la différence de la nature du solvant utilisé dans l'étude de *Rheum ribes* peut expliquer la divergence des résultats obtenus.
- ✓ **La partie de la plante utilisée pour chaque espèce**: les substances actives se trouvent dans toutes les parties de la plante, mais de manière inégale et elles n'ont pas les mêmes propriétés.
- ✓ **Le moment de récolte** : les résultats de l'étude de l'espèce *Rheum palmatum* et le *Rheum rhabarbarum* indiquent que la date de récolte (saison et l'année) affecte de façon significative la teneur en composés polyphénoliques.
- ✓ **La variété des plantes** : les résultats de l'étude de l'espèce *Rheum rhabarbarum* confirment que chaque variété a des propriétés qui différent des autres.

Les résultats obtenus montrent que la rhubarbe est une source de polyphénols et que peuvent être utilisés dans la production d'aliments fonctionnels.

# Chapitre V Méthodes d'extraction des métabolites secondaires et évaluation des activités biologiques

## 3.2. Activité antibactérienne

La thérapeutique des infections bactériennes se base principalement sur l'usage des antibiotiques. La prescription à grande échelle et parfois inappropriée de ces agents peut entraîner la sélection de souches multirésistantes d'où l'importance d'orienter les recherches vers la découverte de nouvelles voies qui constituent une source d'inspiration de nouveaux médicaments à base des plantes (Lambiod, 2016).

Selon ce contexte deux études ont été faites pour évaluer cette activité chez deux espèces du genre *Rheum*. L'activité antibactérienne des extraits de méthanol et de n-butanol des rhizomes a été prouvée par Aly et al, (2011) chez l'espèce *Rheum palmatum*, et par des extraits d'éther et tétrahydrofurane des racines chez l'espèce *Rheum officinale* par Jong-Chol et al, (1987), sur les memes espèces bactériennes.

Les résultats des essais antibactériens in vitro des deux espèces ont présenté des activités antibactériennes différentes contre les memes microorganismes d'essai utilisés. Les composés considérés comme responsables de cette activité chez le *Rheum officinale* a été identifié comme étant de la rhéine par des spectres UV, IR, RMN et de masse de la substance active et de la comparaison avec un échantillon authentique. Tandis que, Le *Rheum palmatum* devrait constituer une bonne base pour d'autres recherches phytochimiques et pharmaco-logiques afin d'identifier les agents phytochimiques antimicrobiens utiles qui sont mentionnés déjà dans le chapitre 3.

Le tableau (7) suivant montre ces differences:

**Tableau 7:** L'activité antibactérienne de *Rheum palmatum* et de *Rheum officinale* envers les souches bactériennes d'essai (Jong-Chol et al, 1987; Aly et al, 2011).

Espèce bactérienne	Activité antibactérienne de <i>Rheum palmatum</i>	Activité antibactérienne de <i>Rheum officinale</i>
<b>Escherichia coli</b>	Positive	Positive
<b>Pseudomonas aeruginosa</b>	Positive	Négative
<b>Bacillus subtilis</b>	Positive	Positive
<b>Staphylococcus aureus</b>	Positive	Négative

## **Chapitre V Méthodes d'extraction des métabolites secondaires et évaluation des activités biologiques**

---

Cette différence peut être expliquée par :

- ✓ La méthode d'essai utilisée lors des deux études.
- ✓ La nature de solvant.
- ✓ La partie de la plante utilisée dans chaque essai.
- ✓ La différence d'espèce.
- ✓ Elle peut être causée par l'utilisation des souches différentes pour l'essai biologique ou par l'utilisation des souches dans une phase de croissance différente.

Par conséquent, ces résultats sont d'une valeur significative qui confirme la puissance thérapeutique de certaines plantes utilisées dans la médecine traditionnelle, dont la rhubarbe.

**Conclusion**

## Conclusion

---

### Conclusion

Le présent travail s'est porté sur l'étude des plantes médicinales en particulier l'espèce « *Rheum palmatum* ». Notre étude a été dirigée dans cinq chapitres, pour raisonner la grande importance des plantes médicinales qu'ont été toujours utilisées comme médicaments en raison, non seulement de leur efficacité mais également à leur disponibilité, leur accessibilité et leur cout le moins élevé par rapport aux médicaments conventionnels.

Elles constituent des ressources précieuses pour la majorité des populations au moyen de leur contenance en métabolites secondaires appelés souvent molécules bioactives, tels que les composés polyphénols, les alcaloïdes, les terpanoïdes et leurs dérivés.

Le « *Rheum palmatum.L* » représente grâce à leurs activités biologiques, l'une des plantes médicinales qui peuvent être guérison à nombreuses maladies.

Nous espérons avoir posé la première pierre dans l'étude de cette espèce, ce qui donnera une impulsion à consolider cette étude par des recherches scientifiques rigoureuses pour vérifier la réputation médicinale et l'innocuité de la plante.

# **Références Bibliographiques**

## Références bibliographique

### A

**Abe I., Takahashi Y., Morita H., Noguchi H. (2001).** Benzalacetone synthase. A novel polyketide synthase that plays a crucial role in the biosynthesis of phenylbutanones in *Rheum palmatum*. *European Journal of Biochemistry*. 268(11) : 3354-3359.

**Adouane S. (2016).** Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région méditerranéenne des Aurès. Thèse de doctorat. Université Mohamed Khider-Biskra-Algérie. 5-6p.

**Afonso V., Champy R., Mitrovic D., Collin P., Lomri A. (2007).** Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du Rhumatisme (Edition Française)*. 74(7) : 636-643.

**Akroum S. (2011).** Etude analytique et biologique des flavonoïdes naturels. Thèse de doctorat. Université frères Mentouri-Constantine-Algérie. 6p.

**Aly M.M., Gungumjee N.M. (2011).** Antimicrobial efficacy of *Rheum palmatum*, *Curcuma longa* and *Alpinia officinarum* extracts against some pathogenic microorganisms. *African Journal of Biotechnology*. 10(56) : 12058-12063.

**Amor I. (2017).** Composition chimique et activités biologiques des extraits de *Crataegus oxyacantha*.L (Rosaceae). Thèse de doctorat en biologie végétale. Université Ferhat Abbas-Sétif-Algérie. 19p

**Aniszewski T. (2007).** Alkaloids-secret of life alkaloids chemistry, biological significance, applications and ecological role. Ed Elsevier, Angleterre, 2p.

**Arraki K. (2014).** Les stilbénoides chez les Cypéracées : isolation, identification et étude de leurs activités biologiques : identification et dosage des stilbènes dans des vins Tunisiens. Thèse de doctorat. Université de Bordeaux- France et Université de Carthage-Tunisie. 51-56p.

## B

**Bakasso S. (2009).** Etudes phytochimiques et potentielles biologiques de cinq espèces d'indigofera (fabaceae) utilisées en médecine traditionnelle au Burkina faso. Thèse de doctorat. Université de Ouagadougou-Burkina faso. 19p.

**Baratli Y. (2015).** Etude de la toxicité des nanoparticules d'oxyde de fer (Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>) chez le rat : analyses mitochondriales et du stress oxydant. Thèse de doctorat en nanotoxicologie. Université de Strasbourg-France et université de Carthage-Tunisie. 37p.

**Barka S., Ben attalah S. (2010).** Effet de deux plantes médicinales sur quelques bactéries pathogènes. Mémoire de fin d'étude ingénieur. Université Kasdi Marbah-Ouargla-Algérie. 13p.

**Bassil S. (2015).** Etude de la répartition structurale des acides férulique et p-coumarique dans la chènevotte et la poudre organique de chanvre (*Cannabis sativa*) Exploration des voies de fractionnement pour l'obtention d'extraits à valeur ajoutée. Thèse de doctorat. Université Paul Sabatier-Toulouse-France. 33p.

**Battraud P. (2017).** La résistance aux antibiotiques, un mythe ou une réalité ?. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lille-France. 65p.

**Baudin B. (2020).** Stress oxydant et protections antioxydantes. Revue Francophone des Laboratoires. 522 : 22-30.

**Beaudeau J.L., Delattre J., Therond P., Bonnefont-Rousselot D., Legrand A., Peynet J. (2006).** Le stress oxydant, composante physiopathologique de l'athérosclérose. Immuno-analyse et biologie spécialisée. 21 : 144-150.

**Becue L. (2013).** Le Coenzyme Q10 a-t-il un intérêt comme adjuvant du traitement par statines ?. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Grenoble-France. 97-98p.

**Beddou F. (2015).** Etude phytochimique et activités biologiques de deux plantes médicinales sahariennes *Rumex vesicarius* L et *Anvillea radiata* Coss et Dur. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Abou Bekr Belgaid-Tlemcen-Algérie. 35p.

**Behadada B.A. (2017).** Etudes des effets de l'extrait d'*Artemisia absintium* L chez les rats toxiqués au plomb. Etude neurocomportementale, biochimique et in Silico de composés

d'*Artemisia adsinthium* L à potentiel thérapeutique ciblant les récepteurs du système nerveux central. Thèse de doctorat en sciences. Université d'Oran-Algérie. 23p.

**Bekhechi C., Djamel A. (2010).** Les huiles essentielles. Ed Office des publications universitaires, Ben Aknoun, 10p.

**Belkheiri N. (2010).** Dérivés phénoliques à activités antiathérogènes. Thèse de doctorat en chimie-biologie-santé. Université de Toulouse-France. 9-10p.

**Bellamine K. (2017).** La phytothérapie clinique dans les affections dermatologiques. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohammed V-Rabat-Maroc. 5p.

**Ben-Abdallah R., Frikha D., Sassi S., Maalej S. (2019).** Evaluation in Vitro de l'activité antibactérienne et antifongique de quatre espèces algales marines in vitro. J.I. M. Sfax. 31 : 38-44.

**Bénard C. (2009).** Etude de l'impact de la nutrition azotée et des conditions de cultures sur le contenu en polyphénols chez la tomate. Thèse de doctorat en INPL. Ecole doctorale RP2E-Lorraine-France. 28p.

**Benayahoum A. (2014).** Analyse quantitative par Chromatographie Liquide à Haute Performance de molécules à intérêt thérapeutique dans les aliments et étude de leur relation structure/activité antioxydante. Thèse de doctorat. Université de Guelma-Algérie. 9p.

**Bénédicte P. (2007).** Recherche bioguidée de molécules antipaludiques d'une plante Guyanaise *Piper hostmannianum* var. *berbicense*. Thèse de doctorat. Université de Paul Sabatier-Toulouse-France. 23p.

**Benhamdi A. (2014).** Etude des enzymes de stress oxydatif chez *Hadysarum pallidum* Desf, et *Lygeum spartum* L, en réponse à la pollution du sol par l'antimoine. Thèse de doctorat en biochimie et biotechnologie. Université Frères Mentouri-Constantine-Algérie. 31p.

**Benj A., Ballet B., Barrallier A.M., Bernutz P., Bert B., Brissaud C., Chatin J., Cuffer D., Delorme D., Denucé D., Desprès A., Dieulafoy G., Dubar M et al. (1882).** Nouveau dictionnaire de médecine et de chirurgie pratiques. Ed Librairie J.-B. Baillière et Fils, Paris, 31-543-544p.

**Benmekhbi L. (2012).** Synthèse par voie anodique d'hétérocycles à partir de composés azotés diversement substitués. Thèse de doctorat en électrochimie organique. Université Frères Mentouri-Constantine-France. 7-8p.

**Bennamara F. (2017).** Stress oxydant Et pathologies humaines. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohammed V-Rabat-Maroc. 18p.

**Bensalek F.E. (2018).** L'utilisation des plantes médicinales pour le traitement des troubles fonctionnels intestinaux dans le contexte marocain. Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine et de pharmacie-Marrakech-Maroc.34p.

**Berche P., Gaillard J.L., Simonet M. (1988).**Bactériologie: bactéries des infections humaines. Ed Médecine-Sciences Flammarion, Paris.

**Bertrand P. (2008).** Implication du stress oxydatif dans la toxicité du plomb sur une plante modèle, *Vicia faba*. Thèse de doctorat en écotoxicologie. Université de Toulouse-France. 46p.

**Bikash D., Waikhom S.S., Manik D., Sanchari G., Mahesh K.S., Debasish M., Kuntal M. (2018).** Role of plant alkaloids on human health: A review of biological activities. *Materials Today Chemistry*.9 (2018) :56-72.

**Bisson J. (2012).** Développement méthodologiques en chromatographie partage centrifuge application aux stilbénoides. Thèse de doctorat. Université de Bordeaux-France. 10p.

**Boddington J. (1993).**The flavour chemistry of Rhubarb. Thèse de doctorat. Université de Nath- Royaume d'Angleterre. 4p.

**Bonnot F. (2009).** Superoxyde réductase : Mécanisme de transfert d'électrons vers le site actif et rôle de la lysine 48 dans la catalyse. Thèse de doctorat en chimie biologie. Université Joseph Fourier- Grenoble-France. 5p.

**Bouakkaz S. (2013).** Métabolites secondaires du figuier *Ficus Carica L.*, Isolement, identification structurale, dosage par HPLC couplée à la spectrométrie de masse et activités biologiques. Thèse de doctorat. Université 8 Mai 1945-Guelma-Algérie. 18p.

**Bouazza L. (2014).** Etude de la valeur nutritive de légumineuses arbustives du genre *Acacia*. Effets spécifiques de leurs hautes teneurs en tannins condensés sur la méthanogénèse ruminale d'ovins. Thèse de doctorat en Biotechnologies végétales. Université Frères Mentouri-Constantine-Algérie. 28p.

**Boubekri C. (2014).** Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de *Solanum melongena* par des techniques électrochimiques. Thèse de doctorat en sciences. Université Mohamed Khider-Biskra-Algérie. 24p.

**Bouchouka E. (2016).** Extraction des polyphénols et étude des activités antioxydante et antibactérienne de quelques plantes Sahariennes. Thèse de doctorat en sciences. Université Badji Mokhtar-Annaba-Algérie. 24-25-50p.

**Boughendjioua H. (2015).** Les plantes médicinales utilisées pour les soins de la peau. Thèse de doctorat en sciences. Université Badji Mokhtar-Annaba-Algérie. 23p.

**Bouras M. (2015).** Étude comparative et optimisation de prétraitements des écorces de bois pour l'extraction des composés phénoliques. Thèse de doctorat en génie des procédés industrielle. Université de technologie- Compiègne-France. 49p.

**Boutaghane N. (2013).** Etude phytochimique et pharmacologique de plantes médicinales Algériennes *Genista ulicina* Spach (Fabaceae) et *Chrysanthemum macrocarpum* (Sch. Bip.) Coss. & Kralik ex Batt (Asteraceae). Thèse de doctorat. Université Frères Mentouri-Constantine-Algérie. 41p.

**Brama S.O. (2008).** Activité antibactérienne d'extraits d'*Euphorbia hirta* (Linn), une plante utilisée traditionnellement dans le traitement des infections urinaires. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Ouagadougou-Burkina faso. 25p.

**Breitmaier E. (2006).** Terpenes: Flavors, Fragrances, Pharmaca, Pheromones. Ed Wiley-Vch Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 1p.

**Brunet S. (2008).** Analyse des mécanismes d'action antiparasitaire de plantes riches en substances polyphénoliques sur les nématodes du tube digestifs des ruminants. Thèse de doctorat. Université de Toulouse-France. 55p.

**Bruneton J. (1999).** Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, 4<sup>e</sup> édition. Ed Lavoisier, Paris, 69-70p.

**Bruneton J. (2009).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales, 4<sup>e</sup> édition. Ed Lavoisier, Paris, 5p.

## C

**Capasso R., Izzo A.A., Pinto L., Bifulco T., Vitobello C., Mascolo N. (2000).** Phytotherapy and quality of herbal medicines. *Fitoterapia*. 71(1) : 58-65.

**Ceccon J. (2006).** Synthèse totale d'alcaloïdes polyhydroxylés : la (-)-Swainsonine, la (+)-6-Épicastanospermine, la (+)-Castanospermine et la (-)-Détoxine. Thèse de doctorat en chimie organique. Université Joseph Fourier-Grenoble-France. 3p.

**Cerou S. (1994).** Radicaux libres et pathologie humaine. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Limoges-France. 33p.

**Chabory E. (2009).** Caractérisation fonctionnelle de la glutathione peroxydase 5 murine. Thèse de doctorat. Université Blaise Pascal- Clermont-Ferrand-France. 22p.

**Chabrier J.v. (2010).** Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Nancy I- France. 22p.

**Chassard F. (2017).** Etude ethnopharmacologique : des traditions anciennes du monde aux usages populaires des plantes médicinales en Ille-et-Vilaine (Bretagne). Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Poitiers-France. 8-9 p.

**Chastang T. (2014).** Etude de la synthèse du resvératrol et de ses dérivés (viniférines) par des suspensions de cellules de vigne et optimisation de la production en bioréacteur. Thèse de doctorat. Université de Reims Champagne-Ardenne-Paris-France. 14p.

**Chebil L. (2006).** Acylation des flavonoïdes par les lipases de *Candida antarctica* et de *Pseudomonas cepacia* : études cinétique, structurale et conformationnelle. Thèse de doctorat. Institut national polytechnique-Lorraine-France. 5p.

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

**Chen C., Zhuang F., Weiyang Z., Qiushi C., Chenzhao W., Lu X., Zhibing W., Hanqi Z.(2020).** Ionic liquid-immobilized NaY zeolite-based matrix solid phase dispersion for the extraction of active constituents in *Rheum palmatum* L. *Microchemical Journal*. 152.

**Chenni M. (2010).** Contribution à l'étude chimique et biologique de la racine d'une plante médicinale: *Bryonia dioica*. Mémoire de Magister en chimie moléculaire: analyse, modélisation, synthèse. Université d'Oran-Algérie. 17p.

**Chong J., Poutaraud A., Huguency P. (2009).** Metabolism and roles of stilbenes in plants. *Plant Science*. 177(3) : 143-155.

**Claire P. (2013).** Génomique fonctionnelle de la biosynthèse des stilbènes chez la vigne (*Vitis vinifera*). Thèse de doctorat. Université de Strasbourg-France. 2p.

**Clément O.L. (2009).** Etude Phytochimique, Activités Antimicrobiennes et Antioxydantes de Quelques Plantes Aromatiques et Médicinales Africaines. Thèse de doctorat. Etude Phytochimique, Activités Antimicrobiennes et Antioxydantes de Quelques Plantes Aromatiques et Médicinales Africaines. Université Ouagadougou-Burkina faso. 36p.

**Closa D., Folch-Puy E. (2004).** Oxygen Free Radicals and the Systemic Inflammatory Response. *Life*. 56: 185-191.

**Cohen Y., Jacquot C. (2001).** Pharmacologie, 5e édition. Ed Masson, Paris, 350p.

**Colalto C. (2018).** What phytotherapy needs: Evidence-based guidelines for better clinical practice. *Phytotherapy Research*. 32(3) : 413-425.

**Commeau A., De Matteis M. (2017).** Le resvératrol partie 1 : à l'officine 2 : alternative naturelle d'avenir pour le traitement du cancer et les maladies neurodégénératives. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Marseille-France. 33-34p.

**Cowan M.M. (1999).** Plant products as antimicrobial agents. *Clinical Microbiology Reviews*. 12: 569-582.

**Cyril H., Donald R.D., John A.S.(2010).** Lignin and lignans advances in chemistry. Ed Taylor and Francis group, 16p.

## D

**D'andreta C. (1969).** Les plantes médicinales. Ed Batelier, Paris.

**Daniel G., Marie-Elisabeth C., Paola S., Francis C. (2019).** A stoichio-kinetic model for a DPPH- ferulic acid reaction. *Talanta*. (196): 284-292.

**Dauvin E. (2009).** Intoxication par les plantes. Thèse de doctorat en médecine. Université de Nancy I-France. 32p.

**De Oliveira A.M., Malunga L.N., Perussello C.A., Beta T., Ribani R.H . (2020).** Phenolic acids from fruits of *Physalis angulata* L. in two stages of maturation. *South African Journal of Botany*. 131 : 448-453.

**Debuigne G., Couplan F. (2013).** Le petit larousse des plantes qui guérissent, 500 plantes et leurs remèdes. Ed Larousse.760p.

**Delamare G. (1992).**Dictionnaire des termes de médecine. Ed Maloine, Paris.

**Descheemaeker K. (2003).** Nutri-et Phytotherapie: Developpements Recent-3. Ed Garant editeurs, Anvers, 12p.

**Desmier T. (2016).** Les antioxydants de nos jours : définition et applications. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Limoges-France. 33-34p.

**Destinney C.G., Niveditha R., Chathu D., Chhandak B. (2009).** Therapeutic and medicinal uses of terpenes. Ed Springer Nature Switzerland AG, California, 333p.

**Diallo A. (2005).** Etude de la phytochimie et des activités biologiques de *Syzygium guineense* willd (Myrtaceae). Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Bamako-Mali. 16p.

**Diouf P.N. (2003).** Étude comparative de méthodes de mesure de l'activité antioxydante. Thèse de doctorat. Université de Nancy 1-France. 26p.

**Djenidi H. (2019).** Activité antioxydante et antiradicalaire des aliments d'origine végétale consommés dans les régions de biskra et sétif. Thèse de doctorat en biochimie. Université Ferhat Abbas-Sétif-Algérie. 27-28p.

**Djermame M., Nehal A. (2017).** Etude phytochimique des extraits de quelques plantes de la famille des Labiées. Mémoire de master en chimie pharmaceutique. Université Mouloud Memmari- Tizi Ouazou-Algérie. 22p.

**Dridi F. (2015).** Synthèse et caractérisation des dérivés quinoniques. Application du tannage et test biologiques. Thèse de doctorat. Université M'Hamed Bougara-Boumerdès-Algérie. 6p.

**Dugrand-Judek A. (2015).** Contribution à l'étude phytochimique et moléculaire de la synthèse des coumarines et furocoumarines chez diverses variétés d'agrumes du genre *Citrus*. Thèse de doctorat en sciences agronomiques. Université de Lorraine-France. 25p.

**Duke J.A. (1993).** Medicinal plants and the pharmaceutical industry. In new crops. Ed Janick, J and Simon, J.E , Jehn wiley ans Sons, Inc, New York, 664-669p.

**Dwassy A. (2014).** Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant : Aspects biologiques et pathologiques. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohammed V-Rabat-Maroc. 51-56p.

## E

**El Abdani S. (2016).** Evolution de la résistance bactérienne aux antibiotiques et conseils en antibiothérapie. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohammed –Rabat-Maroc. 12p.

**Emuri A., Stanilas G.D., Jean A.C. (2010).** Extraction liquide-liquide : théorie, applications, difficultés. *Annales de Toxicologie Analytique*. 22(2): 51-59.

**Enam A.K., Afifi F.U., Al-Hussaini M. (2007).** Evaluation of the wound healing effect of some Jordanian traditional medicinal plants formulated in Pluronic F127 using mice (*Mus musculus*). *Journal of Ethnopharmacology*. 109(1) : 104-112.

**Engène C. (1874).** Des rhubarbes. Thèse de doctorat en pharmacie. Ecole supérieure de pharmacie-Paris-France. 8p.

**Erin A.T., Yongbin Z., Matthew S., Heather S., Andrea E.B. (2017).** Evolutionary and ecological drivers of plant flavonoids across a large latitudinal gradient. *Molecular Phylogenetics and Evolution*. 7903(17)30807-2.

**Ernesto F., Orazio T.S. (2008).** Modern alkaloids: structure, isolation, synthesis and biology. Ed WILEY-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA, Weinheim, 4p.

**Esseid C. (2018).** Isolement et détermination structurales de métabolites secondaires de plantes Sahariennes-Activités biologiques. Thèse de doctorat. Université Frères Mentouri-Constantine-Algérie. 36p.

## F

**Falzon C.C., Balabanova A. (2017).** Phytotherapy: An Introduction to Herbal Medicine. *Primary Care - Clinics in Office Practice*. 44 (2) : 217-227.

**Fanoharantsoa A.R. (2011).** Métabolites secondaires particuliers des feuilles de cinq populations de *mascarocoffea* et des endophytes des feuilles de *coffea* sp A315. Mémoire pour l'obtention du diplôme d'études approfondies en sciences de la vie. Université de Antananarivo –Madagascar. 10p.

**Favier A. (2003).** Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. L'actualité chimique.

**Fendri C.,Mechri A.,Khiari G., Othman A., Kerkeni A.,Gaha L. (2006).** Oxidative stress involvement in schizophrenia pathophysiology: A review. *Encephale*. 32(2) : 244-252.

**Ferdjioui S. (2014).** Activités antioxydante et antimicrobienne des extraits méthanoliques et de l'huile essentielle de la plante *Mentha rotundifolia*. Mémoire de magister en biologie. Université Ferhat Abbas-Sétif-Algérie. 25p.

**Ferrari J. (2002).** Contribution à la connaissance du métabolisme secondaire des Thymelaeaceae et investigation phytochimique de l'une d'elles : *Gnidia involucrata* Steud. ex A. Rich. Thèse de doctorat. Université de Lausanne-Suisse. 35p.

**Ferrer-Gallego R., Pérez-Gregorio R., Hernández-Hierro J.M., Quijada-Morín N., García-Estévez I. (2017).** Polyphenols and food quality. *Journal of Food Quality*. 2-4.

**Ferrier M. (2018).** Les polyphénols contenus dans le vin rouge : leurs propriétés pharmacologiques. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Grenoble-France. 68p.

**Fiore M.,Messina M.P., Petrella C., D'Angelo A., Greco A., Ralli M., Ferraguti G., Tarani L., Vitali M., Ceccanti M. (2020).** Antioxidant properties of plant polyphenols in the counteraction of alcohol-abuse induced damage: Impact on the Mediterranean diet. *Journal of Functional Foods*. 71(4) : 104012.

**Fransisco G.,Calvo F., José A.D., Joaquinisac G.,Fransisco J.M.M. (2015).** Lignin and Lignans as Renewable Raw Materials: Chemistry, Technology and Applications. Ed Wiley, 16p.

## G

**Gaboriau B.B. (2016).** Analyse expérimentale des propriétés mécaniques des tanins. Mémoire de maîtrise en génie mécanique. Université de Québec-Montréal-Canada. 12p.

**Gavira C. (2013).** Production de terpènes fonctionnalisés par les cytochromes P450 de plantes recombinants. Thèse de doctorat en biologie moléculaire. Université Strasbourg-France.5-6p.

**Ghedira K. (2005).** Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*. 4: 162-169.

**Ghnimi W. (2015).** Etude phytochimique des extraits de deux Euphorbiacées: *Ricinus communis* et *Jatropha curcas*. Evaluation de leur propriété anti-oxydante et de leur action inhibitrice sur l'activité de l'acétylcholinestérase. Thèse de doctorat. Université de Lorraine-France et Université de Carthage-Tunisie. 29-30p.

**Gilbert J., Martix C.A.F. (1939).** Précis d'histoire naturelle. Ed Bibliothèque ecclésiastique, Paris. 458p.

**Giovanni A., Elisa A., Susanna P., Massimiliano T. (2012).** Flavonoids as antioxidants in plants: Location and functional significance. *Plant Science*.196(2012) 67-76.

**Gonzalez L. (2015).** Biosynthèse de l'ubiquinone : étude biochimique de Coq6 de *S. cerevisiae*, impliquée dans l'hydroxylation en C-5. Thèse de doctorat en biochimie. Université de Pierre et Marie Curie-Paris-France. 10p.

**Goudable J., Favier A. (1997).** Radicaux libres oxygènes et antioxydants. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. 11(2) : 115-120.

**Glomot R. (1986).** Etude toxicologique in vivo, dans Derache R, 1986, Toxicologie et sécurité des aliments. Ed Lavoisier, 8

**Grar H. (2017).** Etudes des propriétés immunomodulatrices et antioxydantes du  $\beta$ -carotène et de la vitamine E chez la souris Balb/c rendue allergique à la  $\beta$ -lactoglobuline. Thèse de doctorat en physiologie de la nutrition et sécurité alimentaire. Université d'Oran-Algérie. 9p.

**Grasemann H., Holguin F. (2020).** Oxidative stress and obesity-related asthma. *Paediatric Respiratory Reviews*. 10.1016/j.prrv.2020.05.004.

**Grenez E.P. (2019).** Phytothérapie - exemples de pathologies courantes à l'officine : Fatigue, Insomnie, Stress, Constipation, Rhume, Douleur et Inflammation. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lille-France.

**Gross G.G. (1992).** Enzymes in the biosynthesis of hydrolyzable tannins. In *Plant*. Ed R.W.Hemingway and P.E. Laks, Plénum Press, New York, 44p.

**Groussard C., Machefer G., Rannou F., Faure H., Cillard J., Gratas-Delamarche A. (2003).** Effet d'un exercice de sprint de s sur le statut antioxydant plasmatique Effect of a

30s sprint exercise on plasma non-enzymatic antioxidant status. *Science et Sports*. (18): 108-10.

**Guibourt N.J.B.G., Planchon G. (1869).** Histoire naturelle des drogues simples, 7<sup>e</sup> édition. Ed Librairie J,-B. Baillière et Fils, Paris, 430p.

**Guillaume L. (2015).** Contribution à la caractérisation du métabolisme des acides chlorogéniques chez la chicorée: approches biochimique et moléculaire. Thèse de doctorat en sciences. Université de Lille 1-France. 47-48p.

**Guillouti A. (2016).** Plantes médicinales et antioxydants. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Toulouse III-France. 21p.

**Guitton Y. (2010).** Diversité des composés terpéniques volatils au sein du genre *Lavandula* : aspects évolutifs et physiologiques. Thèse de doctorat en biologie et physiologie végétales. Université de Saint-Etienne-France. 26p.

**Gurib F.A. (2006).** Medicinal plants: Traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular Aspects of Medicine*. 27: 1-93.

## H

**Habibatni Z. (2009).** Effet toxicologique de quelques plantes algérienne. Mémoire de Magister en Toxicologie Cellulaire. Université de Mentouri-Constantine-Algérie. 30p.

**Hadjadj S. (2017).** Analyses phytochimiques et activités biologiques des extraits de deux plantes médicinales du Sahara septentrional Est Algérien. Thèse de doctorat en Sciences. Université Kadi Marbah-Ouargla-Algérie. 4-10p.

**Hadjsalem J. (2009).** Extraction, identification, caractérisation des activités biologiques de flavonoides de *Nitraria retusa* et et synthèse de dérivés acyles de ces molécules par voie enzymatique. Thèse de doctorat. Institut national polytechnique-Lorraine-France. 23p.

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

**Halliwell B. (1994).** Free radicals, antioxydants and humans diseases curiosity cause or conséquences. *The lancet*. 344 (8924): 721-4.

**Han J., Ye M., Xu M., Qiao X., Chen H., Wang B., Zheng J., Cuo D.A. (2008).** Comparison of phenolic compounds of rhubarbs in the section deserticola with *Rheum palmatum* by HPLC-DAD-ESI-MSn. *Planta Medica*. 74(8): 873-879.

**Hanson J.R. (2003).** *Natural Products: the secondary metabolites*. Ed The royal society of chemistry, Cambridge, 18p.

**Harbone J. (1998).** *Phytochemical Methods: A guide to moderne techniques of plant analysis*, 3<sup>e</sup> édition. Ed chapman and hill, London.

**Harchaoui L. (2019).** Etude biotechnologique, biochimique de *Deverra scoparia*, plante endémique de Tamanrasset. Recherche de quelques activités biologiques. Thèse de doctorat. Université Houari Boumediene-Alger-Algérie. 21p.

**Harkati B. (2011).** Valorisation et identification structurale des principes actifs de la plante de la famille Asteraceae undulata. Astraceae : *Scorzonera Undulata*. Thèse de doctorat en chimie organique. Université Frères Mentouri-Constantine-Algérie. 28p.

**Herzi N. (2013).** Extraction et purification de substances naturelles : comparaison de l'extraction au CO<sub>2</sub>-supercritique et des techniques conventionnelles. Thèse de doctorat en génie des procédés et de l'environnement. Université de Toulouse-France. 7p.

**Hnichi H. (2017).** La résistance bactérienne : mécanismes et méthodes de détection au laboratoire. Thèse de doctorat en médecine. Université Sidi Mohamed Benabdellah-Fès-Maroc. 25p.

**Hollman P.C. H., Aedin C., Blandine C., Heinonen M., Richelle M., Richling E., Mauro S., Scalbert A., Helmut S., Vidry S. (2011).** The Biological Relevance of Direct Antioxidant Effects of Polyphenols for Cardiovascular Health in Humans Is Not Established. *Nutrition*.

**Huet O., Duranteau J. (2008).** Dysfonction endothéliale : rôle des radicaux libres. *Reanimation*. 17(4) : 387-392.

**Huyghebaert I. A. (2006).** Toxicité des feuilles de rhubarbe et de leffet de la cuisson sur leur toxicité (Dossier 2006/36). Comté scientifiques de l'agence fédérale pour la sécutité de la chaine alimentaire. B ruxelles. 2p.

## I

**Iserin P. (2001).** Encyclopédie des plantes médicinales, identification, préparation, soin, 2<sup>e</sup> édition. Ed Larousse/VUEF. 291-296p.

## J

**Jean-Pierre J., Pierre G. (2012).** Advances in Botanical research, 1<sup>e</sup> édition. Ed Elsevier, Paris, 3p.

**Jong-chol C., Tsukasa M., Kazuo A., Hiroaki K., Haruki Y., Yasuo O. (1987).** Antibacteroides Fragilis substance from rhubarb. Journal of Ethnopharmacology. 19 (1987) 279-283.

**Jorite S. (2015).** La phytothérapie, une discipline entre passé et futur : de l'herboristerie aux pharmacies dédiées au naturel. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Bordeaux 2-France. 11p.

## K

**Kadeche L. (2018).** Évaluation des effets protecteurs de la supplémentation en quercétine et en vanilline sur la cytotoxicité induite par la métribuzine chez le rat de la souche wistar. Thèse de doctorat en biologie animale. Université Badji Mokhtar-Annaba-Algérie. 7p.

**Kadri H. (2017).** Etude phytochimique de quelques plantes. Thèse de doctorat en chimie. Université Badji Mokhtar-Annaba-Algérie. 22p.

**Kattan Z. (2009).** Rôle de la superoxyde dismutase à manganèse et de la protéine damaged DNA binding 2 dans la croissance tumorale mammaire. Thèse de doctorat en biologie cellulaire et nutrition. Université Henri Poincaré-Nancy-France. 47p.

**Kémajou A., Mba L., Bagda A.A. (2012).** Effet du séchage sur les principes actifs des plantes médicinales: cas des alcaloïdes totaux des écorces de *Alstonia boonei* Wild, plante antipaludéenne. Revue « Nature & Technologie. 7: 62-66.

**Khaldi Z. (2018).** Elaboration et évaluation biologique de nouveaux matériaux lignocellulosiques antibactériens. Thèse de doctorat en chimie des substances naturelles. Université de Limoges-France. 5p.

**Khalid M., Saeed U.R., Muhammad B., Dan-feng H. (2019).** Role of flavonoids in plant interactions with the environment and against human pathogens. *Integrative Agriculture*. 18(1): 211–230.

**Khater F. (2001).** Identification et validation fonctionnelle de nouveaux gènes potentiellement impliqués dans la biosynthèse des composés phénoliques. Thèse de doctorat en sciences agronomiques. Centre international d'études supérieures en sciences agronomiques Montpellier Suparago-France. 27p.

**Khiri F, Lalaoui B. (2007).** Activité antimicrobienne des polyphenols le cas d'extrait d'Arbutusunedo. Mémoire d'ingénieur. Université Abderrahmane Mira-Béjaia. 42p.

**Koné D. (2009).** Enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes : extraction, identification d'alcaloïdes -caractérisation, quantification de polyphénols : étude de leur activité antioxydante. Thèse de doctorat. Université de Bamako-Mali. 32-33p.

**Kone K.P.F.O. (2018).** Application des techniques de chromatographie et spectroscopie dans l'identification des métabolites secondaires de trois plantes antidiabétiques et antihypertensives de la pharmacopée ivoirienne. Institut national polytechnique Felix Hououet-Boigny- Yamoussoukro-Côte d'Ivoire. 72-74p.

**Konkon N.G., Simaga D., Adjoungova A. (2006).** Etude phytochimique de mitragyna inermis (willd.) o. ktze (rubiaceae), plante a feuille antidiabetique». *Pharm Méd Trad Af*. (14): 73-80.

**Krief S. (2003).** Métabolites secondaires des plantes et comportement animal: surveillance sanitaire et observations de l'alimentation des chimpanzés (*Pan troglodytes schweinfurthii*) en Ouganda. Activités biologiques et étude chimique de plantes consommées. Thèse de doctorat. Muséum nationale d'histoire naturelle, Paris, 18p.

**Krim M. (2014).** L'importance des antioxydants (Gingembre) dans la réduction des effets toxiques induits par les chromates chez les rats. Thèse de doctorat en Biochimie appliquée. Université Badji Mokhtar-Annaba-Algérie. 17-18p.

## L

**Labiod R. (2016).** Valorisation des huiles essentielles et des extraits de *Satureja calamintha nepeta* : activité antibactérienne, activité antioxydante et activité fongicide. Thèse de doctorat en biochimie appliquée. Université Badji Mokhtar-Annaba-Algérie. 26p.

**Laccourreye O., Werner A., Laccourreye L. , Bonfils P. (2017).** Benefits , pitfalls and risks of phytotherapy in clinical practice in otorhinolaryngology. *European Annals of Otorhinolaryngology, Head and Neck diseases.* 134(2): 95-99.

**Laguna O. (2019).** Valorisation des composés phénoliques de colza et de tournesol : du fractionnement des matières premières à la synthèse de molécules multifonctionnelles. Thèse de doctorat en biochimie et physiochimie alimentaire. Université de Montpellier-France. 34-35p.

**Lai M. (2013).** Réévaluation des connaissances et représentation des parents d'enfants atteints de viroses saisonnières vis-à-vis de la prescription d'antibiotiques. Thèse de doctorat en médecine. Université de Paris 7-France.12p.

**Lakhdar L. (2015).** Evaluation de l'activité antibactérienne d'Huilles essentielles marocaines sur *Aggregatibacter Actinomycetemcomitans* : Etude *in Vitro*. Thèse de doctorat en Sciences Odontologiques. Université Mohammed V-Rabat-Maroc. 7p.

**Lallement P.A. (2014).** Caractérisation biochimique et fonctionnelle de glutathion transférases à cystéine catalytique de peuplier (*Populus trichocarpa*). Thèse de doctorat en biologie végétale et forestière. Université de Lorraine-France. 22p.

**Lambert C. (2011).** Étude du rôle des stilbènes dans les défenses de la vigne contre les maladies du bois. Thèse de doctorat. Université Bordeaux Segalen-France. 40p.

**Lamblin F.,Hano C., Fliniaux O., Mesnard F., Fliniaux M., Lainé É. (2008).** Interest of lignans in prevention and treatment of cancers. *Medecine/Sciences.* 24(5) : 511-519.

**Landoulsi A. (2017).** Etude chimiotaxonomique et activité biologique des métabolites secondaires des plantes du genre *Eryngium*. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lille 2-France et université de Tunis-Tunisie. 23p.

**Laurie C. (2013).** Etude de l'influence de la tordeuse des bourgeons de l'épinette (*Choristoneura fumiferana* Clem) sur la composition chimique de sapin baumier {*Abies*

Balsamea (L) Mill) en foret boréale. Mémoire de la maitrise en ressources renouvelables. Université de Québec-Canada. 28p.

**Leucienne A.D. (2007).** Les plantes médicinales en Algérie, 3<sup>e</sup> édition. Ed Berti, 1 jusqu'à 20p.

**Leverve X. (2009).** Oxidative, stress and antioxidants?. Cahiers de Nutrition et de Dietetique. 44(5) : 219-224.

**Li L., Zhang C., Xiao Y.Q., Chen D.D., Tian G.F., Wang Y. (2011).** Two new compounds from the roots of Rheum palmatum. Chinese Journal of Natural Medicines. 9(6): 410-413.

**Li Z., Zhang H., Li Y., Chen H., Wang C., Wong V., Jiang Z., Zhang W. (2017).** Phytotherapy using blueberry leaf polyphenols to alleviate non-alcoholic fatty liver disease through improving mitochondrial function and oxidative defense. Phytomedicine. 69(3) : 153209.

**Lina G., Liping G., Xiubing M., Furong G., Haixiang R., Yu B., Tao X., Yunsheng W. (2019).** Functional analysis of flavonoid 3'-hydroxylase and flavonoid 3',5'-hydroxylases from tea plant (*Camellia sinensis*), involved in the B-ring hydroxylation of flavonoids. Gene. 717 (2019) :144046.

**Liu T., Lun J., Zheng P., Feng J., Meng S., Peng T., Hu Z. (2020).** Diversity and distribution of antibiotics and antibiotic resistance genes in seven national mangrove nature reserves, South China. International Biodeterioration and Biodegradation. 153 : 105000.

**Loucif S.L., Derriche R. (2013).** Extraction of polyphenols. MATEC Web of Conferences. 2 : 2-3.

## M

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

**Madi A. (2018).** Caractérisation phytochimique et évaluation des activités biologiques de *Cleome arabica*. Thèse de doctorat en biotechnologie. Université Frères Mentouri-Constantine-Algérie. 32p.

- Malecky M. (2008).** The metabolism of terpenoids in caprins. Thèse de doctorat en en physiologie de la Nutrition Animale (biotechnologie). Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement- (AgroParisTech)-Paris-France. 13p.
- Manallah A. (2012).** Activités antioxydante et anticoagulante des polyphénols de la pulpe d'olive *Olea europaea* L. Mémoire de Magister en Biochimie appliquée. Université Ferhat Abbas-Sétif-Algérie. 32p.
- Mangin L. (2016).** Antibiotiques et résistances : enquête sur les connaissances et les comportements du grand public. Thèse de doctorat en pharmacie. Université de Lorraine-France. 20p.
- Maoshing N. (1986).** Chinese Herbology Made Easy (Anglais) Broché. Ed SevenStar Communications, United State, 126p.
- Marchand G. (2018).** Synthèse et caractérisations de matériaux photosensibles à partir de lignines - Vers une utilisation en Traitement Photodynamique Antimicrobien appliqué à l'agronomie. Thèse de doctorat. Université de Limoges-France. 8p.
- Margaret F., Roberts M.W. (1998).** Alkaloids: biochemistry, ecology, and medicinal applications. Ed Springer science+ Business Media, LLC, New York, 6p.
- Martin J. (2017).** Les représentations sociales de la phytothérapie chez les patients en médecine générale. Thèse de doctorat en médecine. Université François-Rabelais-Tours-France.
- Matsuda H., Morikawa T., Toguchida J., Park J.Y., Harima S., Yoshikawa M. (2001).** Antioxidant constituents from rhubarb: Structural requirements of stilbenes for the activity and structures of two new anthraquinone glucosides. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*. 9(1) : 41-50.
- Maud M. (2015).** Usages de la médecine traditionnelle chinoise dans un contexte de cancer du sein. Thèse de doctorat en médecine. Université de Poitiers-France. 5p.
- Maurent K. (2017).** Synthèse de composés phénoliques de type diarylheptanoïde : évaluation de leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Thèse de doctorat en chimie-biologie-santé. Université de Toulouse-France. 22-26-27p.
- Mebarkia O, Ouadaoui H. (2019).** Etude comparative de deux extraits de la plante *Ephedra alata*. Mémoire de master en biochimie appliquée. Université Abbès Laghrour-Khenchela-Algérie. 46-47-48p.

- Medyńska E., Smolarz H.D. (2005).** Comparative study of phenolic acids from underground parts of *Rheum palmatum* L., *R. rhaponticum* L. and *R. undulatum* L. *Acta Societatis Botanicorum Poloniae*. 74(4) : 275-279.
- Mekhelfi T. (2016).** Séparation et Détermination Structurale de Métabolites Secondaires de deux Plantes Algériennes - Activités Biologiques. Thèse de doctorat. Université Frères Mentouri-Constantine-Algérie. 65-70p.
- Menvielle-Bourg F.J. (2005).** La superoxyde dismutase, puissant antioxydant naturel, désormais disponible par voie orale. *Phytothérapie*. 3(3) : 118-121.
- Meriane D. (2018).** Etude biologique et phytochimique de *Calobota saharae* (Coss. & Dur.) Boatwr. & B.E. van Wyk. Thèse de doctorat en biologie végétale. Université Ferhat Abbas-Sétif-Algérie. 31p.
- Miraj S. (2016).** Therapeutic effects of *Rheum palmatum* L. (Dahuang): A systematic review. *Der Pharma Chemica*. 8(13) : 50-54.
- Miyazawa M., Yamafuji C., Kurose K., Ishikawa Y. (2013).** Volatile components of the rhizomes of *Cirsium japonicum* DC. *Flavour and Fragrance Journal*. 18(1) : 15-17.
- Mohammedi Z. (2013).** Etude phytochimique et activités biologiques. Thèse de doctorat. Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen-Algérie. 2p.
- Molyneux P. (2004).** The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarim J .Sci .Technol*. 26, 211- 219.
- Mongens M. (2013).** Origine et conséquences de stress oxydatif. Thèse de doctorat en vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire-Val Du Marne-France. 13p.
- Morliere M. (2014).** Étude de la prescription d'antibiotiques par les médecins généralistes français dans les angines, les bronchites aiguës, les états fébriles et les rhino-pharyngites, de 2000 à 2009. Thèse de doctorat en médecine. Université Versailles saint- Paris-France. 19p.
- Montgomery L.M. (1980).** Rhubarb culture. *Bulletin de l'université d'État de l'Ohio*. Université de l'Ohio- États-Unis. 3-4-5p.
- Muylaert A., Mainil J. G. (2012).** Résistances bactériennes aux antibiotiques : Les mécanismes et leur « contagiosité ». *Annales de Medecine Veterinaire*. 156(2) : 109-123.

## N

**Nagumo M., Ninomiya M., Oshima N., Itoh T., Tanaka K., Nishina A., Koketsum M. (2019).** Comparative analysis of stilbene and benzofuran neolignan derivatives as acetylcholinesterase inhibitors with neuroprotective and anti-inflammatory activities. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*. 29(17) : 2475-2479.

**Najem M., Belaidi R., Sliman I., Bouiamrine E-H., Ibjbijen J., Nassir L. (2019).** Pharmacopée traditionnelle de la région de Zerhoun - Maroc - : connaissances ancestrales et risques de toxicité. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*. 12(6) : 2797.

**Nauciel C., Vildé J.L. (2005).** Bactériologie médicale, 2<sup>e</sup> édition. Ed Masson, Paris, 5-10p.

**Nazar S., Hussain M.A., Khan A., Muhammad G., Bukhari S.N.A. (2020).** Alkaloid-rich plant *Tylophora indica*; current trends in isolation strategies, chemical profiling and medicinal applications. *Arabian Journal of Chemistry*. 10.1016/j.arabjc.2020.05.037.

**Nawaz H., Shi, J., Mittal G.S., Kakuda Y. (2006).** Extraction of polyphenols from grape seeds and concentration by ultrafiltration. *Separation and Purification Technology*. 48: 176-181.

**Nkhili E.Z. (2009).** Polyphénols de l'alimentation : extraction, interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, oxydation et pouvoir antioxydant. Thèse de doctorat en sciences des aliments. Université Cadi Ayyad Marrakech-Maroc et université d'Avignon et des pays de vaucluse- Montpellier- France. 9p.

## O

**Odile J., Pastre C. (2005).** Intérêt de la supplémentation en antioxydants dans l'alimentation des carnivores. Thèse de doctorat en vétérinaire. Université Paul Sabatier-Toulouse-France. 22p.

**Olagaray K.E., Bradford B.J. (2019).** Plant flavonoids to improve productivity of ruminants. *Animal Feed Science and Technology*. 251 (2018) :21-36.

**OOREKA.** (2020, Mai 18). Récupéré sur <https://jardinage.ooreka.fr/plante/voir/961/rheum-palmatum>

**Oueslati K. (2017).** Caractérisation et modélisation de la production des radicaux libres oxygénés par la chimie de Fenton dans un milieu mimétique de la viande. Thèse de doctorat en sciences des aliments. Université Clermont Auvergne-France. 25p.

**Ouis N. (2013).** Etude chimique et biologique des huiles essentielles de Coriandre, de Fenouil et de Persil. Thèse de doctorat en chimie organique. Université d'Oran 1-Algérie. 9p.

**Öztürk M., Fatma A.Ö., Mehmet E.D., Gülaçti T. (2007).** Antioxidant activity of stem and root extracts of Rhubarb (*Rheum ribes*): An edible medicinal plant. *Food Chemistry*. 103(2):623–30.

## P

**Par un comité de médecine. (1850).** Bibliothèque du Medecin- Praticien. Ed Baillière J-B, Paris, 462p.

**Parihar A., Parihar M.S., Milner S., Bhat S. (2008).** Oxidative stress and anti-oxidative mobilization in burn injury. *Burns*.34: 6-17.

**Paul A.C., Michael J.B. (1994).** The ethnobotanical approach to drug discovery. *Scientific American*. 270: 82-87.

**Pavoo O., Andrus V. (2017).** Phenolic compounds: structure, uses and health benefits. Ed Nova Science Publishers, New York, 1p.

**Pessel F. (2013).** Synthèse éco-compatible de flavonoïdes fonctionnalisés par le glucose comme antioxydants potentiels. Thèse de doctorat en chimie organique. Université de Paris-Sud-France. 18p.

**Petit A.P. (2007).** Etude structurale de la dihydroflavonol 4-reductase, enzyme clé de la biosynthèse des flavonoïdes chez *Vitis vinifera*. Thèse de doctorat. Université de Bordeaux 1-France. 23p.

**Poinso A. (2016).** Recherche d'inhibiteurs de la superoxyde dismutase à partir de substances naturelles. Thèse de doctorat en chimie-biologie-santé. Université de Toulouse-France. 56p.

**Poirson C.A. (1838).** Questions sur diverses branches des sciences médicales. Thèse de doctorat en médecine. Faculté de médecine-Paris.4p.

**Poisson C. (2014).** Rôle du stress oxydant au niveau hépatique et rénal dans la toxicité de l'uranium après exposition chronique. Thèse de doctorat en toxicologie. Université Paris Sud-France. 127p.

**Popovici C., Saykova I.T. (2010).** Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. Revue de Génie Industriel. (4) : 1– 8.

**Powers S., Jackson M. (2008).** Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev.* (88): 1243-1276.

**Primaticcio R. (1833).** The penny cyclopaedoa of the society for useful knowledge. Ed Knight Charles, London, 449-550p.

**Quoc-Tuc D. (2012).** Transferts et comportements d'antibiotiques à l'échelle du bassin versant élémentaire. Thèse de doctorat. Université de Pierre et Marie Curie-Paris-France. 28p.

## R

**Rabah B., Bahbah L. (2016).** Utilisation des plantes médicinales chez les diabétiques au service de médecine interne du CHU Tlemcen. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen.Algérie. 32p.

**Ramasamy V., Suresh S.S. R. (2018).** Secondary Metabolites: Sources and Applications. Ed IntechOpen, Londres, 3p.

**Rebecca P., Barone D.K., Knittel J.K., Ooka L.N., Porter N.T., Smith D.K.O. (2019).** The production of plant natural products beneficial to humanity by metabolic engineering. *Current Plant Biology*.10.1016/j.cpb.2019.100121.

**Rejeb I. (2007).** Etude de l'effet de F irradiation sur les polyphénols du curcumin. Projet de fin d'études pour l'obtention du diplôme national d'ingénieur. Université 7 Novembre-Carthage-Tunisie. 4p.

**Rezaire A. (2012).** Activité anti-oxydante, et caractérisation phénolique du fruit de palmier amazonien *Oenocarpus bataua* (patawa). Thèse de doctorat en phytochimie. Université des Antilles et de la Guyane-Cayenne-France. 49p.

**Rezine F, Fedouache M.S. (2017).** Coumarines à intérêt thérapeutique : Synthèse et contrôle analytique. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Abou Bekr Belgaid-Tlemcen-Algérie. 21p.

**Riachifoulla k. (2014).** Evaluation chimique et activité antibactérienne de quelques plantes médicinales d'Algérie. Thèse de doctorat en sciences. Université Frères Mentouri-Constantine-Algérie. 19p.

**Richard W. (2013).** Nouvelle stratégie de fonctionnalisation de surfaces d'électrodes à base de sels de diazonium : application aux capteurs à antioxydants. Thèse de doctorat en génie des procédés et de l'environnement. Université de Toulouse-France. 43p.

**Rira M. (2006).** Effet des polyphénols et des tanins sur l'activité métabolique du microbiote ruminal d'ovins. Mémoire de Magister en biochimie et microbiologie appliquées. Université Frères Mentouri-Constantine-Algérie. 13p.

**Ronald S.L. (2011).** Implication des espèces réactives de l'oxygène dans le contrôle central de l'osmorégulation. Thèse de doctorat en neurosciences. Université de Paris 5-France. 35p.

## S

**Sabater F. (2012).** Détermination d'une dose efficace et d'une dose toxique de tanins condensés dans le contrôle des strongyloides digestives chez caprins. Thèse de doctorat en vétérinaire. Ecole nationale vétérinaire-Toulouse-France. 65p.

**Sahli R. (2017).** Etude phytochimique de quelques plantes extrêmophiles tunisiennes et exploration de leurs activités biologiques. Thèse de doctorat en sciences du médicament et des autres produits de santé et en génie Biologique. Ecole Doctorale Biologie Santé/ Institut National des Sciences Appliquées et de Technologie- Lille/Carthage- France/ Tunisie. 8p.

**Saidi I. (2019).** Caractérisation et valorisation d'une plante de la famille des fabaceae : *Gleditsia triacanthos* de la région de Sidi Bel Abbès : Extraction des substances bioactives. Thèse de doctorat. Université Djillali Liabès-Sidi Bel Abbès-Algérie. 8p.

**Sarrafcchi A., Rafieian-kopaei M. (2014).** The role of community in discovery of new drugs from herbal medicines. *Journal of HerbMed Pharmacology*. 3(2) : 69-70.

**Schauenberg P., Paris F. (1997).** Guide to medicinal plants, 3<sup>e</sup> édition. Ed Lutterworth Press, London.

**Schauenberg P., Paris F. (2013).** Les plantes médicinales-Guide Delachaux-. Ed Delachauxet Niestlé, Paris, 139p.

**Schuster A. (2015).** Chine/Tibet : différents noms de lieux géographiques et connaissance des unités administratives. Thèse de doctorat. Suisse. 11p.

**Seyed M.N., Dunja Š., Michał T., Luigi M., Daniela R., Solomon H., Ipek S., Luca R., Maria D., Jianbo X., Francesca G. (2018).** Flavonoid biosynthetic pathways in plants: Versatile targets for metabolic engineering. *Biotechnology Advances*. 0734-9750.

**Shutterstock. (2020, Mai 18).** Récupéré sur

<https://www.shutterstock.com/search/rheum+palmatum>

**Singh A.K., Singh S.K., Singh P.P., Srivastava A.K., Pandey k. D., Kumar A., Yadav H. (2018).** Biotechnological aspects of plants metabolites in the treatment of ulcer: A new prospective. *Biotechnology Reports*. 18 : 256.

**Sokol-Letowska A., Kucharsk A.Z., Biesiadaf A. (2009).** Antioxidant activity and total phenolic content of *Rheum palmatum* roots. *Kerla polonica*. 55(3).

**Sonnonguebwaoga M. (2012).** Etude comparée des propriétés antioxydantes des extraits d'écorces de tronc, des feuilles et des fruits (coques et graines) de *khaya senegalensis* (Desr.). JUSS (Meliaceae). Thèse de doctorat en pharmacie. Université d'Ougadougou-Mali. 36p.

**Stanislaw K., Jan O., Joanna K.O., Anna G., Marek K., Andrzej C. (2019).** Effect of a variety of polyphenols compounds and antioxidant properties of rhubarb (*Rheum rhabarbarum*). *Journal Pre-proof*. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2019.108775>.

**Stojković D.L., JevtićV.V., Vuković N., Vukić M., Čanović P., Zarić M.M., Mišić M.M., Radovanović D.M., Baskić D., Trifunović S.R. (2018).** Synthesis, characterization, antimicrobial and antitumor reactivity of new palladium(II) complexes with methionine and tryptophane coumarine derivatives. *Journal of Molecular Structure*. 1157 : 425-433.

## T

**Tabart J. (2011).** Optimisation et caractérisation d'un extrait de cassis riche en antioxydants utilisable comme complément alimentaire et Etude de ses effets sur la vasorelaxation dépendante de l'endothélium. Thèse de doctorat. Université de Liège-France. 34-35-36-37p.

**Tabuti J.R.S., Lye K.A., Dhillon S.S. (2003).** Traditional herbal drugs of Bulamogi,Uganda plants, use and administration. J. Ethnopharmacology. 88: 19-44.

**Tachema A., Bendimerad S. (2018).** Enquête sur l'usage des plantes médicinales par les patientes atteintes de cancer du sein au niveau du service d'oncologie, CHU-Tlemcen. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Abou Bekr Belkaid-Tlemcen-Algérie. 21-58-60p.

**Tan L., Ji T., Jiang G., Hu F. (2019).** Simultaneous identification and quantification of five flavonoids in the seeds of *Rheum palmatum* L. by using accelerated solvent extraction and HPLC–PDA–ESI/MSn. Arabian Journal of Chemistry. 12(7) : 1345-1352.

**Tchinda J.B.S. (2015).** Caractérisation et valorisation des substances extractibles de cinq essences camerounaises majeures de l'industrie du bois : Ayous,Moabi, Movingui, Padouk et Tali. Thèse de doctorat en chimie inorganique. Université de Lorraine-France. 26p.

**Temsamani H. (2015).** Etude des effets neuroprotecteurs des stilbènes de la vigne sur la maladie de Parkinson. Thèse de doctorat. Université de Bordeaux-France. 37p.

**Tessier F., Marconnet P. (1995).** Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice. Science and Sports. 10(1) : 1-13.

**Thériault M. (2004).** Etudes des propriétés antioxydantes et antimutagènes de composés phénoliques issus de l'EREBALE. Mémoire pour l'obtention du grade de maître ès sciences (M.Sc.) en microbiologie appliquée. INRS-Institut Armand Frappier-Canada. 7p.

**Tian-yang W., Qing L., Kai-shun B. (2018).** Bioactive flavonoids in medicinal plants:Structure, activity and biological fate. Asian journal of pharmaceutical sciences.13 (2018) 12-23.

**Trabsa H. (2015).** Activité antioxydante et anti-inflammatoire des fractions des plantes médicinales : *Sedum sediforme* et *Lycium arabicum*. Thèse de doctorat en biochimie. Université Ferhat Abbas-Sétif-Algérie. 9-10p.

**Trigalou A. (2014).** Le resveratrol : une thérapeutique d'avenir pour la maladie parodontale chez le patient diabétique. Thèse de doctorat en chirurgie dentaire. Université de Toulouse III- France. 71p.

**Trouseau A., Pidoux H. (1858).** Traité de thérapeutique et de matière médicale. Tome 1, 6<sup>e</sup> édition. Ed Béchet Jeune, Libraire-Editeur, Paris, 716-718p.

**Tzin V., Galili G. (2010).** New Insights into the shikimate and aromatic amino acids biosynthesis pathways in plants. *Molecular Plant*. 6(3) : 956-972.

## V

**Vadon-Le-Goff S., Sennequier N. (1998).** Biosynthèse du monoxyde d'azote (NO) : mécanisme, régulation et contrôle. *Médecine/Sciences*. 14(11) : 1185.

**Veyssiere A. (2019).** La résistance aux antibiotiques des bactéries les plus communément rencontrées dans les infections communautaires état des lieux en 2019. Thèse de doctorat en médecine. Université de Bordeaux-France. 42-43p.

**Vialart G. (2012).** Identification et caractérisation fonctionnelle de gènes impliqués dans la voie de biosynthèse des furocoumarines chez les végétaux supérieurs. Thèse de doctorat en sciences agronomiques. Université de Lorraine-France. 36p.

**Volak J., Stodola J. (1984).** Plantes médicinales, 3<sup>e</sup> édition. Ed GRÜND, Paris, 318p.

**Vu Hi D. (2008).** Effets de l'environnement sur la croissance et l'accumulation de métabolites secondaires chez *Datura innoxia* Mill cultivé en conditions hors sol; impact des facteurs biotiques et abiotiques. Thèse de doctorat en sciences agronomiques. Institut national polytechnique-Lorraine-France. 17p.

## W

**Wei L.L., Yueming L., Xiaopei Z., Yangchen L., Martin G., Fang T., Wen-wei O., Hengqiu W., Shengzhen L., Zhen Y., Ana M.W.G, Chong D and Meizhen L.(2020).**

Topical therapy with rhubarb navel plasters in patients with chronic constipation: Results from a prospective randomized multicenter study. *Journal of Ethnopharmacology*. 113096.

**Wen W., Alseekh S., Fernie A.R. (2020).** Conservation and diversification of flavonoid metabolism in the plant kingdom. *Current Opinion in Plant Biology*. 155 : 100-108.

**Williamson E., Lorenc A., Booker A., Robinson N. (2013).** The rise of traditional Chinese medicine and its materia medica: A comparison of the frequency and safety of materials and species used in Europe and China. *Journal of Ethnopharmacology*. 149(2) : 453-462.

**World Health Organization. (2004).** WHO guidelines on safety monitoring of herbal medicines in pharmacovigilance systems. World Health Organization. Geneva.

## X

**Xiao P., He L., Wang L. (1984).** Ethnopharmacologic study of chinese rhubarb. *Journal of Ethnopharmacology*. 10(3) : 275-293.

**Yang G., Gao M., Sun Y., Wang C., Fang X., Gao H.,Diao W., Yu H. (2020).** Design, synthesis and anti-inflammatory activity of 3-amino acid derivatives of ocotillol-type sapogenins. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 202 : 112507.

**Yazaki K. (2006).** ABC transporters involved in the transport of plant secondary metabolites. *FEBS Letters*. 580(4) : 1183-1191.

**Younus H. (2018).** Therapeutic potentials of superoxide dismutase. *International Journal of Health Sciences*. 12(3) : 88-93.

## Z

**Zeggwagh A.A., Lahlou Y.,Bousliman Y. (2013).** Enquete sur les aspects toxicologiques de la phytotherapie utilisee par un herboriste à Fes, Maroc. *Pan African Medical Journal*. 14 : 1-6.

**Zekkour M. (2008).** Les risques de la phytothérapie, Monographies des plantes toxiques les plus usuelles au Maroc. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Mohammed-V-Rabat-Maroc. 10p.

**Zerargui F. (2015).** Activité antioxydante des extraits de racines *Tamus communis* L. et caractérisation des substances bioactives. Thèse de doctorat en biochimie. Université Ferhat Abbas-Sétif-Algérie. 3-5p.

**Zhang R.Z., Qiu H., Wang N., Long F.L., Mao, D.W. (2015).** Effect of *Rheum palmatum* L. on NF- $\kappa$ B signaling pathway of mice with acute liver failure. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*. 8(10) : 841-847.

**Zhou D., Chang W., Liu B., Chen G., Yang Y., Hao Y., Hou Y., Li N. (2020).** Stilbenes from the tubers of *Bletilla striata* with potential anti-neuroinflammatory activity. *Bioorganic Chemistry*. 97 : 103715.

**Ziane L. (2016).** Etriumtude phytochimique et evaluation biologique des extraits organiques des différentes parties de *limonastrium Feei* – Blombaginaceae – (Mlefet Khadem). Thèse de doctorat en sciences. Université BouBekr Belgaid-Tlemcen-Algérie. 23p.

**Zouaouia N., Chenchounic H., Bouguerrab A., Theofilos M., Barkatb M. (2020).** Characterization of volatile organic compounds from six aromatic and medicinal plant species growing wild in North African drylands. *NFS Journal*. 19-28.