

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique



Université ABBES LAGHROUR- Khenchela

Faculté science de vie et de nature

Département de biologie Moléculaire et Cellulaire

Spécialité biochimie appliquée

Mémoire fin d'étude

Présenté En vue d'obtention du diplôme de Master académique

Filière de biologie Moléculaire et Cellulaire

Option Biochimie Appliquée

Thème

Activité antioxydant des différents extraits des galles de

Pistacia Lentiscus L

Présenté par :

HAMDANI KHAOULA et HARRATH KHAOULA

Le président : **LEBBAL S. MCA UNIVERSIE KHENCHELA**

Encadreur : **RAHAL K. MAA UNIVERSIE KHENCHELA**

Examinateur : **ZERAIB A. MCB UNIVERSIE KHENCHELA**

L'année universitaire : 2019-2020

Soutenu le : 14-09_2020

Résumé

L'usage des plantes aromatiques est lié certainement aux vertus thérapeutiques attribuées aux molécules bioactives synthétisée par les plantes non seulement comme des agents chimiques contre les maladies mais aussi comme des agents médicaux tels que les antioxydants qui font à l'heure actuelle l'objet de plusieurs études.

Nous nous sommes intéressés dans ce travail de faire un screening phytochimique des différents extraits de *Pistacia Lentiscus L* afin d'évaluer l'activité antioxydante et d'identifier les molécules bioactifs qui contenant dans les huiles végétale de cette plante.en effet Les polyphénols et flavonoïdes occupe une place importante dans la recherche pour leur propriété antioxydante et l'efficacité puissante de ces substances à stopper les réactions radicalaires .

Compte tenu l'importance des différents méthodes d'extraction utilisée pour donner le maximum de rendement des composés phénoliques et flavonoïdes les plus communément employée est le mode d'extraction par les solvants (aqueux ,alcoolique),extraction par CO2 supercritique ,extraction par micro-onde et par ultrason .

D'autre part les résultats de cette étude montre que les composants des principe actifs de l'huile végétale de *Pistacia Lentiscus* contiennent des molécules considérable qui sert comme antioxydants ou Les résultats obtenues par doking moléculaire sous logiciel Moe sont comparés à celle d'autre études qui montre l'identification et la quantification des principes des huiles fixe de cette plante ou on trouve une similarité des meilleurs scores d'énergie de alpha et gamma tocophérols

Les mots clé :*PistacialentiscusL* , Principe actif , activité antioxydant .

الملخص

يرتبط استخدام النباتات العطرية بالتأكد بالفضائل العلاجية المنسوبة إلى الجزيئات النشطة بيولوجيًا التي تصنعها النباتات ليس فقط كعوامل كيميائية ضد الأمراض ولكن أيضًا كعوامل طبية مثل مضادات الأكسدة التي هي حاليًا موضوع دراسات عديدة.

كنا مهتمين بهذا العمل لإجراء فحص كيميائي نباتي لمستخلصات مختلفة من *Pistacia Lentiscus L* من أجل تقييم نشاط مضادات الأكسدة والتعرف على الجزيئات النشطة بيولوجيًا التي تحتوي على الزيوت النباتية لهذا النبات. تحتل مكانة مهمة في البحث لخصائصها المضادة للأكسدة والفعالية القوية لهذه المواد في وقف تفاعلات الجذور الحرة.

نظرًا لأهمية طرق الاستخراج المختلفة المستخدمة لإعطاء أقصى إنتاجية للمركبات الفينولية والفلافونويدات ، فإن الطريقة الأكثر شيوعًا هي طريقة الاستخلاص بالمذيبات (المائية والكحولية) ، والاستخراج عن طريق ثاني أكسيد الكربون فوق الحرج ، والاستخراج عن طريق الميكرو - الموجات والموجات فوق الصوتية

من ناحية أخرى ، تظهر نتائج هذه الدراسة أن مكونات المكونات النشطة للزيت النباتي من *Pistacia Lentiscus* تحتوي على عدد معتبر من الجزيئات التي تعمل كمضادات للأكسدة أو أن النتائج التي تم الحصول عليها عن طريق *doking* الجزيئي تحت برنامج Moe تمت مقارنتها مع تلك الموجودة في أخرى الدراسات التي توضح تحديد و تقدير مبادئ الزيوت الثابتة لهذا النبات حيث نجد تشابهًا بين أفضل درجات الطاقة لألفا وجاما توكوفيرول

الكلمات المفتاحية : نبات الضرو (بيستازيالوننتسكوس) ، العناصر النشطة ، النشاط المضاد للأكسدة

Abstract

The use of aromatic plants is certainly linked to the therapeutic virtues attributed to bioactive molecules synthesized by plants not only as chemical agents against diseases but also as medicinal agents such as antioxidants that make up. At present, the subject of several studies.

We are interested in this work to make a phytochemical screening of the various extracts of *Pistacia Lentiscus L* in order to evaluate the antioxidant activity and to identify the bioactive molecules that contain in the vegetable oils of this plant. polyphenols and flavonoids occupy an important place in the research for their antioxidant properties and the potent efficacy of these substances to stop radical reactions.

Taking into account the importance of the different extraction methods used to give the maximum yield of the phenolic and flavonoid compounds most commonly used is the method of extraction by solvents (aqueous ,alcoholic),extraction by supercritical CO₂ ,extraction by microwave and ultrasound .

On the other hand the results of this study show that the components of the active ingredients of the vegetable oil of *Pistacia Lentiscus* contain molecules considerable that serve as antioxidants or The results obtained by molecular docking under Moe software are compared to that other studies that show the identification and quantification of the principles of the fixed oils of this plant where one finds a similarity of the best energy scores of alpha and gamma tocopherols

Key word: *PistaciaLentiscus L*, Active ingredient , Antioxidant activity.

Remerciements :

On remercie dieu le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer ce mémoire

Tout d'abord ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de Ms Rehal.Kh ,on le remercie pour la qualité de son encadrement exceptionnel, pour sa patience,sa rigueursdurant notre préparation de ce mémoire

Nos remerciements s'adresse à Ms Zeraib pour son aide pratique et son encouragement

Nos remerciements s'adresse également à tous nos professeur pour leurs générosité et la grande patience dont ils ont su faire preuve malgré leur charge académique et professionnelle

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidé et soutenue de près ou de loin



Dédicace :

Je dédise ce modeste travail accompagné d'un profonde amour

A celle qui m'arrosée de tendresse et ma bénie par ces prière ... ma mère

A mon support dans ma vie, qui ma supportée vers le gloire... mon père

Qui je ne les remercierai jamais assez, pour tout ce qu'ils m'ont fait

A tout ma famille Hamdani et Rabhi

A mes chères sœurs Soumia, Hassna, Abir et mon beau petit frère Abdou

pour leur soutien moral et encouragements permanant et qui je souhaite

un avenir radieux pleine de réussite

A mon binôme Khaoula et tous ceux qui ont contribuée de prés et de

loin pour ce mémoire soit possible, je vous dis merci chaleureusement



Dédicace

Je dédie ce travail à mes chers parents, en témoignage de ma reconnaissance pour leur patience, leur sacrifice, et leur soutien indéfectible tout au long de mes études ; que dieu leur prête santé.

A ma belle : Sabah.

A mon héros : AbdAnour .

En témoignage de mon affection et ma reconnaissance pour leur encouragement.

A mes chers sœurs : Soumia, Shaima, Kawthar.

A mes nièces : Douaa, Acil ET Lina.

A mon binôme : Khaoula .

A mes amis : Nessrin, Samah, Sabrina.



Liste de figure

01	Morphologie florale de PistaciaLentiscus(fruit A ,Feuilles B,Galles C ,Mastic D	7
02	L'aire de répartition de PistaciaLentiscus L	8
03	Classification des Polyphénols alimentaires	11
04	Structure de base de quelque acides hydroxybenzoïque	12
05	Structure de base de quelque acides hydroxycinamique	13
06	La structure des flavonoïdes	13
07	Les différentes classes des flavonoïdes	14
08	La structure de deux unités de base de tannins	15
09	La structure de catéchine	16
10	la Structure chimique des Stilbéne	17
11	la Structures des anthocyanidols et anthocyanes	18
12	Unité de base des composées terpéniques (isoprène)	19
13	Les produits commercialisée à base de PistaciaLentiscus(A) Supplément alimentaire (B)Huile essentielle (C)Huile végétale (D) Parfums	28
14	Le déséquilibre entre la production des radicaux libres et les antioxydants	32
15	Les principales espèces réactives à l'oxygènes ERO	35
16	Les principaux dommages cellulaires induits par les ERO	36
17	La structure de vitamine E	39
18	La structure de vitamine C	39
19	La structure des caroténoïdes	40
20	Mécanismes d'action des composés phénoliques	40
21	Schéma d'extraction par CO2 supercritique	45
22	Schéma d'extraction par hydrodistillation	46
23	Montage d'extraction assistée par micro-onde	47
24	Montage de Clevenger	48
25	Montage d'extraction par entrainement à la vapeur d' eau	48
26	Les appareils d'extraction par solvants	49
27	Schéma d'extraction par hydro diffusion	50
28	Représentation schématique de phénomène de cavitation acoustique	50
29	Montage d'une extraction liquide-liquide	51

30	Plateforme Moe sous Windows	55
-----------	-----------------------------	-----------

31	Page d'accueil de PDB(Protein Data Bank)	56
32	Page d'accueil de Pub Chem	57
33	Antioxydant enzyme code d'accès 1HD2	58
34	Superposition de la géométrie des ligands obtenus par cristallographie(coloré en vert) et celle calculé par doking moléculaire avec MOE (coloré en violette)	62
35	Représentation graphique en mode surface des interactions électrostatiques de site actif (A) et de ligand (B) avec le BEZ	63
36	Représentation graphique en mode surface des interactions hydrophobes du site actif (A) et du ligand (B) avec alpha tocopherol	63
37	Représentation graphique en mode surface des interactions hydrophobes du site actif (A) et du ligand (B) avec gamma tocophérol	64
38	Diagramme d'interaction du complexe (human Peroxiredoxin 5)	64
39	représentation graphique en mode surface des interactions hydrophobes du site actif (A) et du ligand (B) avec BEZ	65
40	Représentation graphique en mode surface des interactions hydrophobes du site actif (A) et du ligand (B) avec alpha tocopherol.	66
41	Représentation graphique en mode surface des interactions hydrophobes du site actif (A) et du ligand (B) avec gamma tocophérol	66

Liste de tableau

01	Classification de PistaciaLentiscus L	06
02	Les principaux classes des polyphénols et leurs origines	18
03	Les Activités biologiques de PistaciaLentiscusL	29
04	Les Méthodes d'évaluation de pouvoir antioxydants	41
05	donné cristallographique de l'antioxydant enzyme	58
06	les structures des composées et leurs code téléchargée sur Pubchem	58
07	valeurs de RMSD avec leur score	61
08	les résultats de bilan énergétique d'alpha et gamma tocophérol avec l'antioxydant enzyme	64
09	les liaisons d'interactions de ligand	65

Liste des abréviations

ADN	Acide Désoxy Ribonucléique
ATP	Adénosine tri-phosphate

CAT	catalase
Cu	Cuivre
ERO	Espèces réactives de l'oxygène
GPx	Glutathion peroxydase
GR	glutathion réductase
GSH	glutathion
GSSG	glutathion disulfure oxydé
H₂O₂	Peroxyde d'hydrogène
HOCL	L'acide hypochloreux
IL	Interleukine
MPO	Myeloperoxydase
Mn	Manganèse
NADH	Nicotinamide Adénine Nucléotide Réduit
NADPH	nicotinamide adénosine dinucléotide phosphate (sous sa forme réduite)
NO·	Monoxyde d'azote
NO-synthase	Nitroso synthase
¹O₂	Oxygène singulet
O₂·-	L'anion superoxyde
OH·	Radical hydroxyle
OHG	Hydroxy-guanine
PL	Pistacia Lentiscus
SOD	Superoxydedismutases
TNF	Tumor Necrosis Factor-α
UV	Ultra-violets
Zn	Zinc

Sommaire

Introduction	1
Partie Synthèse bibliographiques	
Chapitre 01 : Données essentielles sur Pistacia Lentiscus L	
1. Généralités sur la plante médicinales	5
1.1. Les plantes aromatiques	5
I.Données essentielles sur la plante étudiée	5
I.1.La plante Pistacia Lentiscus L	5
I.1.1.Le nom vernaculaire	6
I.2.Classification de Pistacia Lentiscus L	6
I.3.Morphologie Florale	7
I.3.1.Les feuilles	7
I.3.2.Les fleurs	7
I.3.3.Le Mastic	7
I.3.4.Les galles	7
I.4.Répartitions géographiques de Pistacia Lentiscus L	8
I.4.1.Répartition mondiale de Pistacia Lentiscus L	8
I.4.2.Répartition de Pistacia Lentiscus L dans L'Algérie	8
Chapitre 02 : Les principes actifs et ces composants de Pistacia Lentiscus L	
Chimie des métabolites des plantes	10
II.Les métabolites secondaires	10
II.1.Les composées phénoliques	10
II.2.Les acides phénoliques	12
II.2.1.Classification des acides phénoliques	12
II.2.1.1.Les acides hydroxybenzoïques	12
II.2.1.2.Les acides hydroxycinamiques	12
II.3.les flavonoïdes	13
II.4.les tanins	14
II.4.1.classification des tanins	15
II.4.1.1.les tanins hydrolysables	15
II.4.1.2.les tanins condensés	15
II.5.les stilbénoides	16

II.6.les quinones	16
II.7.les lignanes	16
II.8.les anthocyanosides	17
II.9.les alcaloïdes	17
II.10.les composées terpéniques	18
II.11.les huiles essentielles	18
II.12.les huiles végétales	19
II.12.1.les composées des huiles végétales	19
II.13.études chimiques de l'espèce Pistacia Lentiscus L	19
II.13.1.Les feuilles	19
II.13.2.Les fruits	20
II.13.3.La résine	20

Chapitre 03 : L'activité biologiques de Pistacia Lentiscus L

III.1.Les effets biologiques	25
III.1.1.L'effet antioxydant	25
III.1.2.L'effet anti-inflammatoire	25
III.1.3.L'effet antiallergique	25
III.1.4.L'effet anticancéreux	25
III.1.5.L'effet anti enzymatique	26
III.2.Les utilisations de Pistacia Lentiscus L	26
II.2.1.L'utilisation traditionnelle de Pistacia Lentiscus L	26
II.2.2.L'utilisation pharmaceutique de Pistacia Lentiscus L	27
II.2.3.L'utilisation industrielle de Pistacia Lentiscus	27

Chapitre 04 : Le stress oxydatifs et l'activité antioxydant

IV.1.Le stress oxydant	32
IV.2.Les radicaux libres	32
IV.2.1.Les fonctions des radicaux libres	32
IV.3.Les espèces réactives à l'oxygène	33
IV.4.Les principales espèces réactives	33
IV.4.1.L'anion su peroxyde	33
IV.4.2.Le radical hydroxyle	33
IV.4.3.Le monoxyde d'azote	33

IV.4.4.Peroxydes d'hydrogène	34
IV.4.5.L'acide hypochloreux	34
IV.4.6.L'oxygène singulet	34
IV.5.Les dommages induits par les espèces réactives à l'oxygène	35
IV.5.1.Oxydation des protéines	35
IV.5.2.Oxydations des lipides	35
IV.5.3.Oxydation d'ADN	36
IV.6.Les antioxydants	36
IV.6.1.Les différents types d'antioxydants	37
IV.6.1.1.Les systèmes antioxydants endogènes	37
IV.6.1.1.1.Les antioxydants enzymatiques	37
IV.6.1.1.1.1.Le Superoxydedismutase	37
IV.6.1.1.1.2.Le Glutathion peroxydase	37
IV.6.1.1.1.3.La catalase	38
IV.6.1.1.2.Les antioxydants non enzymatiques	38
IV.6.1.1.2.1.Le glutathion	38
IV.6.1.2.Les Systèmes antioxydants exogènes	38
IV.6.1.2.1.La vitamine E	38
IV.6.1.2.2.La vitamine C	39
IV.6.1.2.3.Les caroténoïdes	39
IV.6.1.2.4.Les polyphénols	40
IV.7.Les méthodes d'évaluation de pouvoir antioxydant	41

Chapitre 05 : les différentes méthodes d'extraction des principes actifs

Définition	
V.1.Méthode d'extraction des principes actifs traditionnelle	44
V.1.1.L'infusion	44
V.1.2.La décoction	44
V.1.3.La macération	44
V.2.Les méthodes d'extractions innovantes	44
V.2.1.Extraction par CO ₂ Supercritique	44
V.2.2.Extraction par hydrodistillation	45
V.2.3.Extraction assistés par micro-onde (MAE)	46
V.2.4.Distillation	47

V.2.4.1.La méthode de Moritz	47
V.2.4.2.La méthode de Parnas-Wagner	48
V.2.5.Extraction par solvants organiques	49
V.2.6.Hydrodiffusion	49
V.2.7.Extraction par ultrason	50
V.2.8.Extraction par l'eau subcritique	50
V.2.9.Extraction liquide -liquide	51
V.2.10.Extraction solide-liquide	52
V.2.10.1.Principe d'extraction solide –liquide	52

Partie pratique

L'objectif	
I.Matériel	54
I-1- Micro-ordinateur	54
I-1-1- Le package « Moe »	54
I-1-2-«PDB» (protein Data Bank)	55
I-1-3-«Pubchem»	56
II- Méthode	57
II-1-Le choix des protéines	57
II-2- Préparation des cibles	57
II-3- préparation du ligand	58
1- La fiabilité de programme Moe	61
2-L'analyse visuelle	61
2.1-Les interactions électrostatiques	62
2.2-Les acides aminés en interaction avec le ligand	64
2.3-Les interactions Hydrophobe (Lipophilicité)	64
3. les résultats de docking moléculaire d'alpha et gamma tocophérol de l'huile végétale de <i>pistacia lentiscus</i> avec la human Peroxiredoxin 5 (1HD2)	66
4. Discussion des résultats de docking moléculaire d'alpha et gamma tocophérol de l'huile végétale de <i>pistacia lentiscus</i> avec la human Peroxiredoxin 5 (1HD2)	67
conclusion	69
Les références bibliographiques	
Les annexes	
Résumé	

Introduction

Introduction

Introduction :

Etant donné l'intérêt fulgurant qui suscite actuellement l'emploi des plantes médicinales pour combattre les maladies et de mettre à l'abri la santé, la connaissance de ces plantes aujourd'hui est essentielles pour les chercheurs ainsi elles constituent une base de la pratique de la médecine traditionnelle systématique dans plusieurs pays partout dans le monde. Depuis l'antiquité et même à l'heure actuelle ; Les plantes aromatiques ont été une source inépuisable des principes actifs à des visées thérapeutique et pharmacologiques.

l'une des plantes prétendument utilisée En Algérie, *Pistacia Lentiscus* L ou (arbre à mastic) qui appartiennent à la famille des anacardiaceae cette arbuste est connu par sa large utilisation en médecine traditionnelle depuis les anciens grecs , il est très fréquent dans le bassin méditerranéen il se trouve à l'état sauvage dans les broussailles et les garrigues dans tous type de sol, bien qu'il préfère les sols silicieux (More et White, 2005), cette arbrisseau vivace ramifié à petite feuilles elliptiques et coriaces à fleurs rougeâtres en grappes et à fruits rond rouge qui noircissent en murissant (Iserin, 2001).

Pistacia Lentiscus occupe une place appréciable dans la médecine traditionnelle et pharmaceutique, elles attirent l'attention des chercheurs grâce à ces potentiels antioxydants et ces activités antimicrobienne , anti-inflammatoire , anti pyrétique, anti diabétique , anti radical et cytotoxique (Topcu et al, 2007 ; Benhammou et al, 2007 ; Benhammou et al, 2008).

Pistacia Lentiscus est largement utilisé en médecine populaire pour traiter les maladies variées (hypertension, ulcère, eczéma, diarrhée et throat infection ainsi que pour parfumer et conserver divers aliments (Amessis-Ouchemoukh et al 2014, Foddai et al 2015).

L' huile végétale est constituée majoritairement de triglycérides d'acides gras, accompagnés de substances lipidiques auxiliaires non glycéridiques, comme les hydrocarbures saturés ou insaturés, des phytostérols, des alcools terpéniques, des alcools gras, des vitamines (ex. vitamine E) (Guichard C., 1967 et Naudet M., 1992).

L'Huile comestible extraite des fruits contient une quantité considérables d'acide gras insaturés, de caroténoïdes et de tocophérols (Kivcak et Akay, 2005 ; Mezni et coll., 2012 ; Trabelsi et coll., 2012), qui est traditionnellement utilisée en Afrique du nord et au Moyen-orient pour traiter le rhumatisme et diarrhée (Le Floch, 1983).

Les produits de *Pistacia Lentiscus* ont aujourd'hui une grande industrie alimentaire (Glampedaki et Dutschk, 2014) en raison d'activités liées à leurs métabolites secondaires tel que les flavonoïdes , les phénols et les acides phénoliques.

Le déséquilibre entre la production des antioxydants et les radicaux libres résulte le stress oxydant, qui induit une peroxydation des protéines, lipides et des acides nucléiques, à

Introduction

son tour la peroxydation provoque donc des maladies telle que le diabète sucré, athérosclérose, maladies articulaires, cancer, etc.

Les antioxydants agissent comme un agent de défense majeur contre la toxicité produit par les radicaux libre en protégeant la membrane cellulaire et les composés cytosoliques. la défense par les antioxydant est fait par des compose enzymatique ou non enzymatique d'origine endogène ou exogène, synthétique ou naturels comme les antioxydants apporté par l'alimentation.

Notre travail a pour objectif principale de faire une évaluation de l'activité antioxydant des différents composants phytochimiques contenant dans les huiles végétales de *pistacia Lentiscus L.*

Notre mémoire est organiser on deux grandes parties qui s'intéresse à :

1^{er} partie constitue une synthèse bibliographique qui est dévisés en 5 grands chapitre :

Chapitre 01 : qui est consacré aux études des donnée essentielle de la plante *pistacia Lentiscus L* (Origine , classification , nom vernaculaire, la répartition géographique de la plante mondiale et dans l'Algérie.

Chapitre 02 : traite les différents principes actifs de *PistaciaLentiscus L* et les études chimiques sur ses composants.

Chapitre 03 : se focalise sur les différentes activités biologiques de *pistacia lentiscus* et leur utilisation traditionnelle, pharmacologique et industrielle.

Chapitre 04 : s'intéresse aux stress oxydatif et les radicaux libres et l'activité antioxydante.

Chapitre05 : présente les différentes méthodes d'extraction des principes actifs traditionnelle et innovante.

Pour le 2^{ème} partie qui traite la partie expérimentale in silico , il est fondée sur la fiabilité de doking moléculaire sous logiciels Moe en faisant appel aux test RMSD (root-mean score derivation), afin de mieux comparer les travaux précédant de quantification et identification in vitro des principes actifs à pouvoir anti -oxydant des huiles végétales de *PistaciaLentiscus* à celle des résultats obtenue de doking moléculaire .

Chapitre 01 :
Donnés essentielles sur
Pistacia Lentiscus L

1-Généralité sur les plantes médicinale :

Dans l'antiquité méditerranéenne, Les plantes médicinale étaient utilisées sur tous les plans, donc ils ont constitués un outil thérapeutique (**Zhonghua, 2014**). Les grecs ont participé d'une manière absolue dans le développement de la médecine des plantes dans l'ancien monde occidental (**Malu et al., 1982**)

Actuellement , grâce à la chimie moderne qui a rendu possible la production de plus en plus d'extraits contenant des alcaloïdes et d'autres composés , aux états unie environ 25% de toutes les ordonnances médicales comportant des produits à base des plantes(**Nabors, 2008**)

Alors, les plantes sont les premières source de phytoproduits chimique présent communément appelé métabolite secondaire (**Ljubuncic et al ., 2005**), tel que les flavonoïdes, les polyphénols, les acides phénolique. Les composés phénoliques sont un groupe métabolite largement répartis dans la règne végétal et ont été signalé à posséder plusieurs effets biologiques tel que l'activité antioxydant(**Dapkevicius et al., 1998 ; Proestos et al., 2005**)

1.1-Les plantes aromatiques

Les plantes aromatiques sont caractérisées comme étant des espèces qui ayant une odeur agréable et non toxique(**a**) en plus qu'ils sont susceptible de fournir des huiles essentielles utilisé dans différentes domaines grâce à leur propriétés thérapeutique et organoleptiques notamment odorantes (parfumerie et cosmétiques, pharmaceutique et gustative (additifs alimentaires)(**b**)donc appartiennent à la fois au domaine des plantes médicinale((**a**)**Anton et al., 2005 ;(b) Mecherara,2007**)

I. Donnée essentielles sur la plante étudiée :

I.1- La plante *PistaciaLentiscus L* :

Parmi les plantes qui représentent une qualité thérapeutiques depuis l'antiquité et même dans l'heure actuelle est Le lentisque (*PistaciaLentiscus L*) appelé aussi pistachier lentisque, arbre à mastic « Derou » ou « Tadist » (**Iauk et al., 1996**), est une arbuste sempervirent qui appartient à la famille des Anacardiaceae répartie dans toute la région méditerranéenne(**Klibert et al., 2016**) ;on la rencontre dans les garrigues et surtout les maquis du bassin méditerranéen et les forêts(**Quezel et santa,1963**) ,

L'espèce *Pistacialentiscus L* peut se développé sur tout type de sol ,dans l'Algérie subhumide et semi-aride(**Arab et al., 2014**)

I.1.1-Le Nom vernaculaire de *PistaciaLentiscus* :

Cet arbre possède plusieurs noms qui diffèrent d'une société à une autre ; Leurs Noms vernaculaires en Arabe : Darou, dherou ,drou , sarisse سريس, Kabylie (Algérie) : AmadaghTidekt, Tidekst , Français : Lentisque et arbre au mastic ,Allemand : Mastixbaum Anglais : Chios mastic tree Espagnol : Lentisco(Messaoudi,2017)

I.2-Classification de la plante *PistaciaLentiscus* :

Selon la classification commune de Zohary (1952), cité par (AL-Saghir et Porter 2012), le genre *Pistacia* regroupe 10 autres espèces : *Pistaciamexicana* ; *Pistaciatexana* ; *Pistaciasaportae* ; *Pistaciaweinmannifolia* ; *Pistaciaatlantica* ; *Pistaciachinensis* ; *Pistaciakhinjuk* ; *Pistaciapalaestina* ; *Pistacia. terebinthus*(le pistachier térébinthe) et enfin *Pistaciavera*,

En Algérie, le genre *Pistacia*est représenté par quatre espèces, *Pistacia lentiscus*, *Pistaciaterebinthus*, *Pistaciavera*et *Pistaciaatlantica*(Ghalem et Benhassaini,2007)

La classification de cette plante d'après Linné(L.,1753)cité par (Maameri ,2014)

Tableau.01. : Classification de *Pistacia Lentiscus* L

Règne	Végétal
Embranchement	spermaphytes
Sous embranchement	Angiosperme
Classe	Dicotylédone
Ordre	Sapindales
Famille	Anacardiaceae
Genre	<i>Pistacia</i>
Espèce	<i>Lentiscus</i>
Nom latin	<i>Pistacialentiscus</i>

I.3-Morphologie florale de *PistaciaLentiscus* :

Cet arbrisseaux dioïque , résineux et aromatique à croissance lente d'origine méditerranéenne (Polese ,2010)qui peut atteindre de 1 à 3 m d'hauteur est abondant des sites arides (De l'Asie ,l'Europe, l'Afrique ,jusqu'au Canaries) (Belakhdar ,2003)

I.3.1-les feuilles : Il est caractérisé par ses feuilles persistantes, paripennées avec 4 à 10 foliole coriaces, elliptique et luisantes et le pétiole nettement ailé (Hans,2007)

I.3.2-les fleurs : Ses fleurs, brunâtre constituent des denses grappes spiciforme (Boullard ,2001), les fruits de cet dernier sont des baies globuleuses en grappes caractéristique sont rouge puis brun à la maturité (Belfadel,2009)

I.3.3-Mastic :La Mastic s'écoule lorsqu'on incise le tronc de l'arbre, un suc résineux qui est une fois distillé fournit une essence employée en parfumerie(Belfadel,2009)

I.3.4 -les galles :c'est une excroissance produite chez les végétaux ,chez *Pistacialentiscus*est une gonflement anormal (Larousse,2010) rassemblaient à de petit haricots plat de 2 à 3 cm de longde couleur vert(Pietro., 1973) ; ils sont provoqué par une infection sous famille d'insecte Pemphiginae et les Fordinea(Alvarez *et al.*, 2009)



Figure.01.Morphologie florale de *PistaciaLentiscus* Fruits(A), Feuilles(B), Galle(C),mastic(D).(More et White,2005)

I.4.-La Répartition géographique de *Pistacia Lentiscus* L:

Pistacia Lentiscus est une espèce sauvage, thermophile largement distribuée dans les écosystème extrême de la région méditerranéenne , on la rencontre également en Europe, Asie et en Afrique ,cette espèce est adaptée au climat semi-aride de la méditerranée et aux sols désertique et salin (Rauf *et al.* , 2017)

I.4.1-Répartition mondiale de *Pistacia Lentiscus* L :

Elle occupe une aire de distribution tropicale ou subtropicale qui compte 4 région phytogéographique méditerranéenne ,iranotouranienne ,sinojaponaise et mexicaine (Seingue,1985)(Zohary,1952 ;Kokwano et Gillet,1980)

I.4.2-Répartition de *pistacia Lentiscus*L en L'Algérie :

En Algérie, Le lentisque se trouve dans les zones forestières sur le long du nord Algérien (More et White,2005), il occupe l'étage thermo-méditerranéen,sa limite méridionale se situe aux environs de Saida (Ait Said,2011)

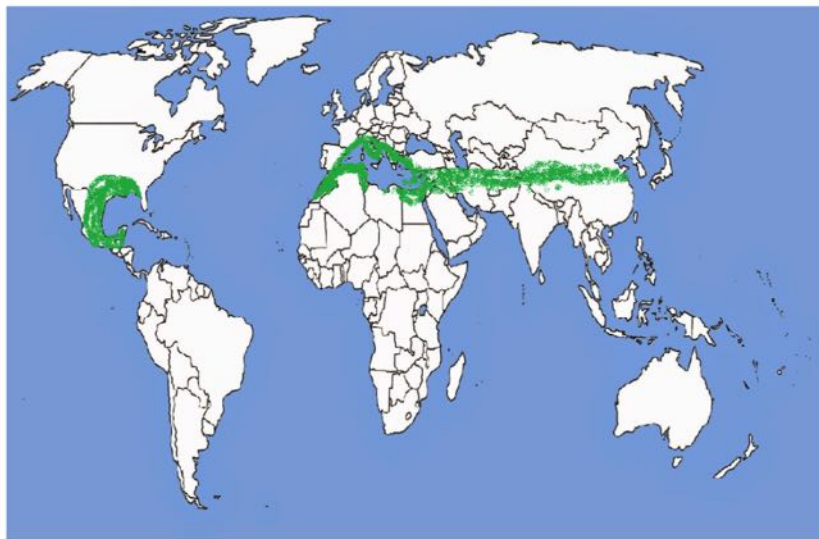


Figure.02.L'aire de répartition géographique de *Pistacia Lentiscus*

Chapitre 02 :
Les principes actifs de
Pistacia Lentiscus L

La chimie de la plante :

Les plantes produisent une gamme impressionnante de substances chimiques. La plupart de ces produits sont basés sur le carbone et connus sous le nom de métabolites primaires et secondaires (Sell, 2003).

Dans le monde végétal, les molécules naturellement synthétisées peuvent être classifiées en deux grandes catégories. Premièrement, il y a les composés qui sont produits dans toutes les cellules et qui jouent un rôle central dans le métabolisme et la reproduction de ces cellules. Ces molécules comprennent les acides nucléiques, les acides aminés communs, les acides gras et les sucres. Ils sont connus sous le nom de métabolites primaires. Deuxièmement, il y a les molécules qui peuvent être parfois caractéristiques de certaines familles et/ou espèces végétales et qui ne sont pas indispensables à la survie de la plante. Ces molécules correspondent aux métabolites secondaires qui peuvent être classés en trois grands groupes: les polyphénols, les terpènes et les alcaloïdes (West, 2010).

II. Les métabolites secondaires

Les métabolites secondaires par définition ne sont pas nécessaires et vitaux pour la cellule ou l'organisme qui trouvent donc leur origine dans les produits du métabolisme primaire (Ferrari ; 2002), ces molécules sont présente en très grand nombre et d'une variété structurale extraordinaire .elle ont de nombreuses application pharmaceutiques (Badiage ,2011) . L'intérêt porté sur ces composés ne cesse de croître ces dernières années. Ils sont étudiés dans le but de trouver de nouvelles structures modèles pour le développement de médicaments thérapeutiques ou protecteurs (Bossokpi, 2003) , ainsi de sa large utilisation en médecine traditionnelle , les différentes parties de *Pistacia Lentiscus* en fait l'objet de plusieurs études photochimiques à fin d'identifier leurs principes actifs(Bensaci et Mokhnache,2015).

II.1- Les composés phénoliques

Les composés phénoliques ou polyphénols constituent une famille de molécule organique largement présente dans la règne végétale (Dave ;2003),ce sont des métabolites secondaires le plus représenté avec plus de 8000 structure phénoliques (Bruneton, 2008 ; Šaponjac *et al.*, 2016),l'élément fondamental qui les caractérise est la présence d'au moins un noyau benzénique (aromatique) auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle ,libre ou engagé dans une autre fonction : éther, ester ou hétéroside(Bruneton,2008 ; Šaponjac *et al.*, 2016).

Ces phytonutriments sont responsables de la pigmentation (teinte des feuilles, couleur des fruits et des fleurs) (Serrano *et al.*, 2010), et jouent également un rôle dans la croissance, la reproduction et la protection des plantes contre les agressions pathogènes (Drewnoski *et al.*, 2000 ; Zem et Fernandez, 2005).

Les polyphénols peuvent se regrouper en deux grands groupes : Les non flavonoïdes dont les principaux composés sont : les acides phénoliques, les stilbènes, les lignanes, les lignines et les coumarines, les tanins (Hoffmann *et al.*, 2003), et les flavonoïdes, dont on caractérise

principalement : flavones, flavonones, flavonols, isoflavonones, anthocyanines, proanthocyanidines (Pincemail *et al.*, 2007).

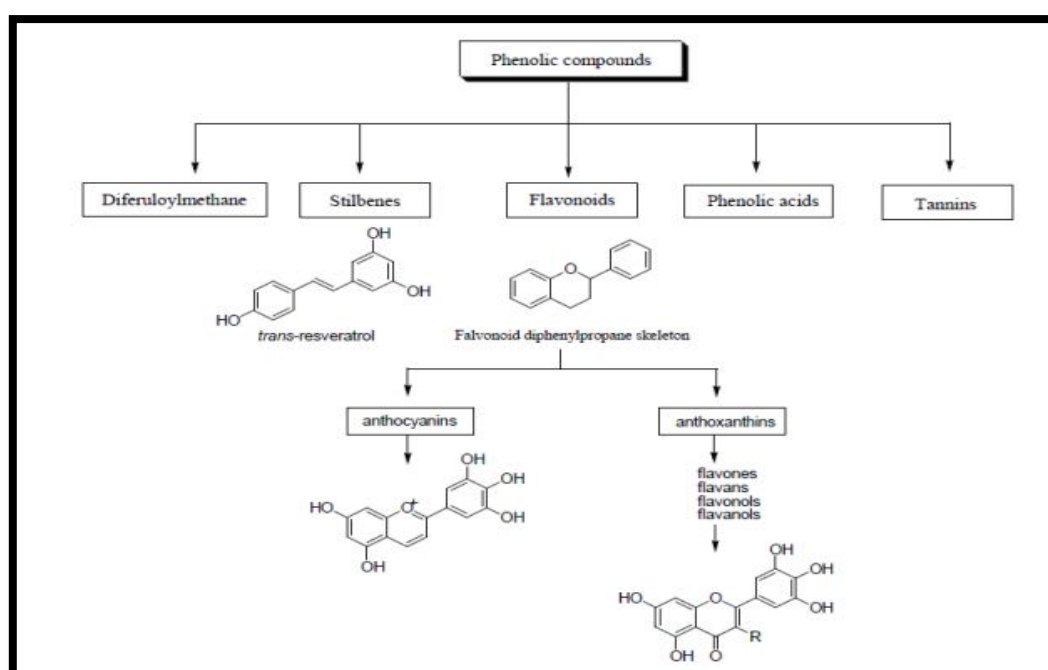


Figure 03. Classification des polyphénols alimentaires (Xiuzhen *et al.*, 2007)

Les polyphénols sont capables de piéger des espèces radicalaires et de chélater les métaux de transition comme le fer et le cuivre qui permettent de catalyser les oxydations. Ils sont cependant présents en faibles concentrations dans le plasma et sont principalement retrouvés sous forme conjuguée et donc n'ont probablement pas d'effets directs *in vivo*, il paraît néanmoins que les polyphénols interagissent avec des cibles protéiques (enzyme, signalisation intracellulaire, récepteurs nucléaires). Ce qui leur assure des effets anti-thrombotique, anti-inflammatoire, anti-cancérogène (Stevenson *et al.*, 2007).

II.2-Les acides phénoliques

sont des composés phénoliques non flavonoïdes divisés en deux groupes principaux, les dérivés de l'acide hydroxy benzoïque et de l'acide hydroxycinnamique avec une structure basale C1-C6 et une structure combinée C3-C6 (Adom *et al.*, 2002 ; Kim *et al.*, 2006 ; Chandrasekara *et al.*, 2010).

II.2.1-classification des acides phénoliques

II.2.1.1- Les acides hydroxy benzoïques (C6-C1)

leur diversité structurale est due aux hydroxylations et/ou méthyoxylations du noyau aromatique en diverses positions (2, 3 et 4) donnant ainsi les acides 4-hydroxybenzoïques, 3-hydroxybenzoïques, protocatéchique, vanillique, gallique, syringique et salicylique (Tomas-Barberan *et al.*, 2000).


	Acide hydroxybenzoïque	R ₁	R ₂	R ₃
	Acide <i>para</i> -hydroxybenzoïque	H	OH	H
	Acide protocatéchique	OH	OH	H
	Acide vanillique	OCH ₃	OH	H
	Acide 3,5-dihydroxy-4 methoxybenzoïque	OH	OCH ₃	OH

Figure.04. Structure de base de quelques acides hydroxy benzoïques (Djedaia ,2017)

II.2.1.2-Les acides hydroxy cinnamiques (C6-C3)

Leur diversité est également due à la variabilité des hydroxylations du noyau aromatique. Les acides hydroxy cinnamiques sont rarement présents sous forme libre et sont retrouvés essentiellement sous formes conjuguées (Bruneton, 1999).

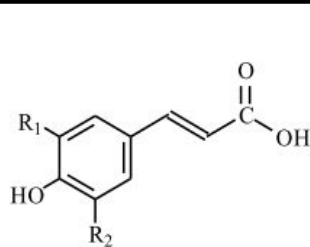
	Acide hydroxycinnamique	R ₁	R ₂
	Acide <i>para</i> -coumarique	H	H
	Acide caféique	OH	H
	Acide férulique	OCH ₃	H
	Acide sinapique	OCH ₃	OCH ₃

Figure.05. la Structure de base de quelques acides hydroxy cinamiques (Djedaia,2017)

Les acides phénoliques sont considérés comme des substances phytochimiques avec des effets prébiotiques de chélation et anti-inflammatoire ,leur toxicité est faible .Pharmacologiquement ,le mieux caractirisé est l'acide caféique et l'acides férulique qui empêchent la formation de cancer des poumons chez les souris (**Psotova et al., 2003**),l'acide gallique inhibe la formation de cancer oesophagien chez les rats (**Hale ,2003**) l'acide rosmarinique est foretement anti-inflammatoire ,les acides phénoliques sont connues aussi pour leurs propriétés antibactérienne (**Diadry et al., 1982**), anti-fongique(**Ravn et al., 1984**) et anti-oxydante(**Hayase et al ., 1984**).

II.3-Les flavonoïdes (C6-C3-C6)

Les flavonoïdes sont les composés les plus abondants parmi tous les composés phénoliques, ce sont des pigments quasiment universels des végétaux. ils interviennent aussi dans les processus de défense contre le rayonnement UV, les herbivores et les attaques microbiennes (**Bruneton,2015**),A l'heure actuelle ,4000 flavonoïdes dans le règne végétal ont été identifiés(**Medic-Šarié et al., 2003**), par définition ,les flavonoïdes sont des composés qui ont en commun la structure en C6-C3-C6 du diphenylpropane(**figure06**).les trois carbones servant de jonction entre les deux noyaux benzéniques notés A et B forment généralement un hétérocycle oxygéné C(**De Rijke et al., 2006**).

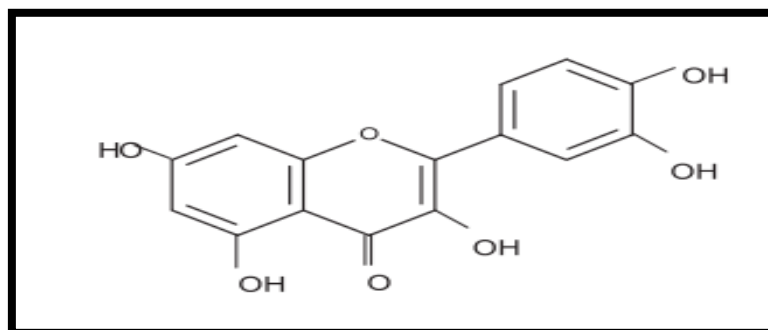


Figure.06.la structure des flavonoïdes

Les flavonoïdes forment une sous classe des polyphénols ; ils représentent une source importante d'antioxydants dans notre alimentation.

Les flavonoïdes sont diversifiés par l'oxydation,alkylation et la glycolisation(**Furusawa et al.,2005**).Ils se répartissent en plusieurs classes de molécules ,dont les plus importantes sont les flavones,lesflavonols,lesflavonones,lesdihydroflavonols,lesisoflavones,lesisoflavanones...ect.

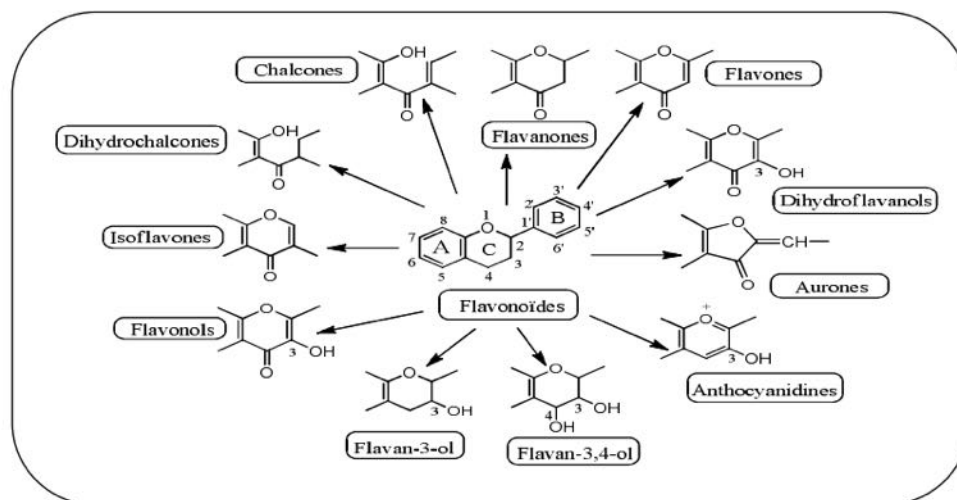


Figure.07.Les différentes classes des flavonoïdes (BECHLEM,2018)

Les flavonoïdes protègent les plantes contre les radiations UV, elles sont également impliquées dans les processus de défense de la plante contre les infections bactériennes et virales. Elles agissent comme des pigments ou des co-pigments responsables de la coloration des fruits, des fleurs et des feuilles. De ce fait, ils jouent un rôle important dans les interactions avec les insectes. Aussi, ils agissent sur la régulation de l'élongation des tiges et interviennent dans la maturité des fruits. Ils sont à l'origine des goûts amers et astringents afin de repousser les animaux herbivores (Subramanian *et al.*, 2007).

Elles possèdent de nombreuses vertus thérapeutiques, elles ont des propriétés anti-inflammatoires, anti-oxydantes et hépatoprotectrices ; elles jouent un rôle important dans le système de défense, certaines sont particulièrement actives dans le maintien d'une bonne circulation sanguine (Iserin, 2001).

II.4-Les tanins

En plus des composés phénoliques unimoléculaires, les plantes renferment des isomères de nature phénolique comme les tanins, les lignines et les mélanines (Maamri, 2008). Ce sont des composés phénoliques capables de se lier aux protéines en solution et de précipiter (Silanikove *et al.*, 2001).

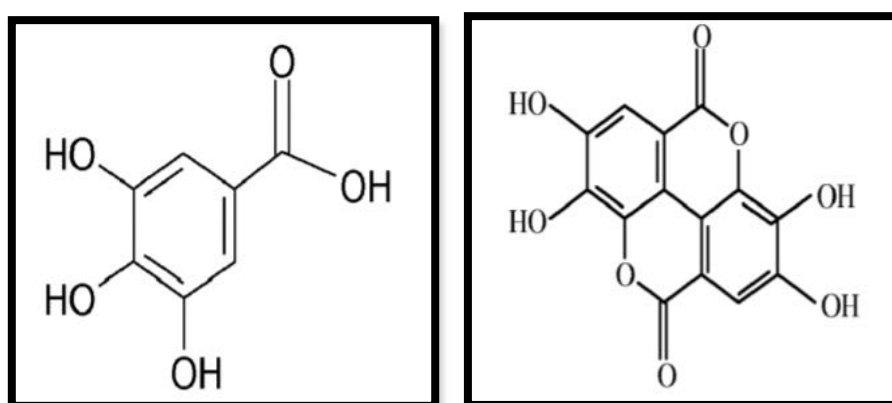
Les tanins représentent une classe très importante de polyphénols localisés dans les vacuoles (Aguilera-carbo *et al.*, 2008). Les tanins ayant une masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 Da (Fogliani, 2002). Sur le plan structural, on distingue les tanins hydrolysables, esters d'acide phénolique, des tanins condensés plutôt des polymères de polyhydroxyflavan-3-ols (Fogliani, 2002).

II.4.1 Classification des tanins

II.4.1.1-Les tanins hydrolysables

Ce sont des oligo ou des polyesters d'un sucre et d'un nombre variable d'acide phénol. Ils libèrent alors une partie non phénolique (le plus souvent du glucose ou de l'acide quinique) et une partie phénolique qui peut être de l'acide gallique (**Macheix *et al.*, 2005**).

Il se compose de deux sous groupes qui sont les tanins galliques et les tanins « ellagique ». En fait, le terme « ellagique » concerne l'unité de base. Les acides phénols en question sont l'acide gallique en cas des gallotannins (**figure a**) et l'acide ellagique dans le cas des tannins dénommés ellagitannins (**figure b**) (**Dharmananda, 2003 ; Bruneton, 2009**).



L'acide gallique (a)

L'acide ellagique (b)

Figure.08. la Structure de deux unités de bases des tanins

II.4.1.2-les tanins condensés

Appelés aussi pro anthocyanidines, les tanins condensés sont des polyphénols de masse moléculaire élevée. Ils résultent de la polymérisation auto oxydative ou enzymatique (**Wollgast *et al.*, 2000**) ; ce sont des polymères flaviniques constitués d'unité flavan-3-ols. Egalement appelée « catéchine ou épicatechine »

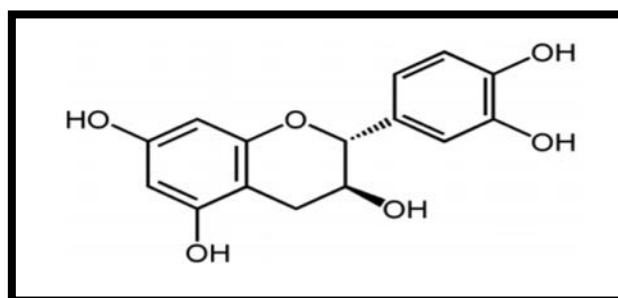


Figure.09. la structure de catéchine (**Oyenihi *et al.*, 2014**)

Les tanins sont dotés d'un certain pouvoir astringent, par lequel on explique leurs propriétés vasculo-protectrice, cicatrisantes et anti-diarrhéiques. Les proanthocyanidines dimères de l'aubépine seraient de bons sédatifs cardiaques (**Hennebelle *et al.*, 2004**), concernant le pouvoir antioxydant des tanins, cette propriété est très remarquable due à leurs noyaux phénols et la présence des groupes di ou trihydroxyles sur le cycle B et les groupes méta 5,7 dihydroxyles sur le cycle A. Les tanins catéchiques du thé vert : gallate d'épicatéchine, gallate d'épigallocatechine et l'épicatéchine sont des puissants extracteurs des radicaux libres (**Rahman *et al.*, 2006**).

II.5-les stilbénoides

Cette dénomination souligne la parenté biogénétique avec les flavonoïdes. Les stilbénoides regroupent les composés qui possèdent deux noyaux benzéniques séparés par un pont éthane ou éthène (bibenzyls et stilbènes) (**Bruneton 2008**).

Les stilbènes se différencient par le nombre et les positions des fonctions hydroxyles sur les cycles phénoliques, la conjugaison avec des sucres et des groupements fonctionnels divers (méthyles, méthoxyles) et la formation d'oligomères résultant de la condensation oxydative des monomères (**Perez-j., 2010**).

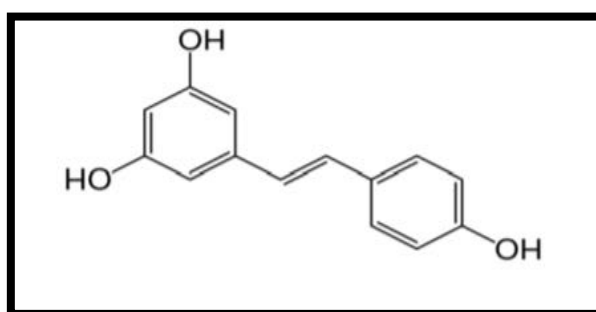


Figure.10. la Structure chimique des Stilbène (**Chong *et al.*, 2009**)

II.6-Les Quinones

Les quinones sont des noyaux aromatiques avec deux substitutions cétones. Ces composés, étant colorés, sont responsables de la réaction de brunissement dans les fruits et les végétaux coupés ou lésés. En plus de fournir une source de radicaux libres stables, les quinones sont connus pour se complexer de manière irréversible avec les nucléophiles des acides aminés dans les protéines (**Arif *et al.*, 2009**).

II.7-Les lignanes

Il s'agit de composés naturels, décrits la première fois par Howorth en 1936 comme un ensemble de deux molécules ayant un squelette phénylpropane, liées par leur carbone 8 et

8' .Les lignanes sont en fait issus de l'union de deux unités monolignols .les monolignols sont des dérivés de l'alcool cinnamique et ont en commun un squelette 1-phénylpropane (Guillouty ,2016).

II.8-Les anthocyanosides

Ce sont les pigments les plus répandus chez les plantes vasculaires (Castañeda-Ovando *et al.*, 2009) ;donc ce sont les substances à teinture importante dans les plantes,elles se concentrent dans les fruits et les feuilles et donnent aux fleurs les différentes couleurs spectrales florales et même la couleurs violettes foncée(Portes,2008), leur structure de base est caractérisée par un noyau « flavylum »généralement glycolysé en position C3 ;les génines sont alors dits anthocyanidols et les hétérosides appelés anthocyanosides(Souquet *et al.*, 2000).

Anthocyanidols	R ₁	R ₂	R ₃
Pelargonidol	H	H	H
Cyanidol	OH	H	H
Péonidol	OCH ₃	H	H
Delphinidol	OH	OH	H
Malvidol	OCH ₃	OCH ₃	H
Anthocyanes	--	--	Gal ; Glu ; Ara ; Xyl

*Gal: galactose; Glc: glucose;
Ara: arabinose; Xyl: xylose*

Figure.11. la Structures des anthocyanidols et anthocyanes (Djedaia ,2017)

II.9-Les alcaloïdes

Ce sont des produits azotés basiques et dont le gout est amer ,d'origine naturelle dont l'atome d'azote est inclus dans un système hétérocyclique(Krief,2003) qui présentent un intérêt par leurs propriétés pharmacologiques et leurs applications en médecine .ils provoquent chez l'homme diverses réponses physiologiques et psychologiques,à forte dose très toxique .leur synthèse à lieu au niveau du réticulum endoplasmique,puis se concentrent dans la vacuole.les alcaloïdes issus du métabolisme des acides aminés sont des alcaloïdes vrais(Mohemmedi,2013).

Tableau.02.les principales classes des polyphénols et leurs origines (BOUBEKRI.,2014)

Squelette carboné	Classe	Exemple	Origine (exemple)
C6	Phénols simple	Catéchol	
C6-C3	Acides hydroxybenzoïques	p-Hydroxybenzoïques	Epices, fraise
C6-C3	Acides hydroxycinnamique	Acide caféique, acide férulique	Pomme de terre, pomme
	Coumarines	Scopolétine, esculétine	Citrus
C6-C2-C6	Silènes	Resvératrol	Vigne
C6-C3-C6	Flavonoïdes		
	• Flavonols	Kamphérol, quercétine	Fruits, légumes, fleurs
	• Anthocyanes	Cyanidine, pélagonidine	Fleurs, fruits rouges
	• Flavanols	Catéchine, épicatechine	Pomme, raisin
	• Flavanones	Naringénine	Citrus
	• Isoflavonols	Daidzéine	Soja
(C6-C3) ₂	Lignanes	Pinorésinol	Pin
(C6-C3) _n	Lignines		Bois, noyau de fruits
(C15) _n	Tanins		Raisin rouge, kaki

II.10-Les composés terpéniques

Les terpènes sont des hydrocarbures formés par l'agglomération de plusieurs isoprènes (**figure.12.** : unité isopène), ces terpènes possèdent généralement des propriétés biologiques importantes telles que des propriétés fongicides ou insecticides (**Bruneton.,1999**).

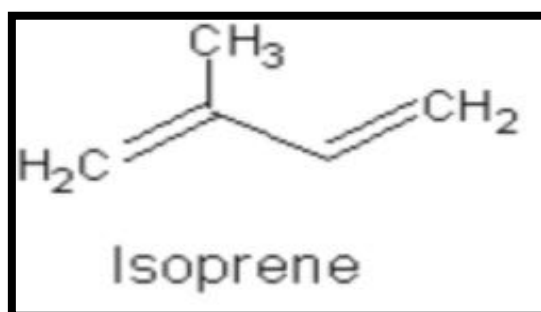


Figure.12.Unité de base des composés terpéniques(Isoprène)

Les terpènes peuvent être classés selon leur nombre de motifs isoprènes ainsi que leur arrangement, les constituants les plus simple de la série des terpènes sont les mono terpènes (**Bruneton,1999**), En fonction du nombre n (entier) d'unités, on peut distinguer pour; n = 2 : les monoterpènes(C10), n = 3: les sesquiterpènes (C15), n = 4: les diterpènes(C20), n = 5: les sesterpènes(C25), n = 6: les triterpènes (C30) (**Soldermann, 2002**).

II.11-Les huiles essentielles

L'huile essentielle est un extrait végétal provenant des plantes dites aromatiques qui contiennent donc dans leurs feuilles , fruits ,graines, écorces, ou racines, un grand nombre de molécules aromatiques, qui constituent le ou les principes essentielles des plantes.les huiles

essentielles sont des substances de consistance huileuse, plus au moins fluides, voire rétinoides très odorantes, volatiles, souvent colorées, elles sont plus légères que l'eau (densité de l'ordre de :0.750 à 0.990) (Bardeau,2009).

Les principaux constituants des huiles essentielles sont des terpènes (aliphatiques, acyclique, aromatiques...), des substances grasses (intimement associées aux fonctions biologiques des organismes vivants) et plusieurs corps oxygénés aux propriétés chimiques diverses (alcools, aldéhydes, cétones, phénols, esters, acides organiques, coumarines...).

La composition chimique et le rendement en huiles essentielles varient suivant plusieurs conditions : l'environnement, le génotype, origine géographique, la période de récolte, le séchage, l'état sanitaire, la flore adventice... (Mohammedi,2006 ; Bardeau,2009).

II.12-Les huiles végétales

Une huile végétale est un mélange à consistance liquide ou semi-liquide à température ambiante de substance majoritairement hydrophobes, solubles dans les solvants organiques apolaires ou peu polaires, non volatiles : on parle alors d'« huile fixe ou grasse » (Karleskind., 1992 et Fao,1993), Les huiles végétales s'extraient naturellement par compression de la matière qui les contient, préalablement concassée. La compression est exercée à froid ou à chaud.

II.12.1 -La composition chimique des huiles végétales

Une huile végétale est constituée majoritairement de triglycérides d'acides gras, accompagnés de substances lipidiques auxiliaires non glycéridiques, comme les hydrocarbures saturés ou insaturés, des phytostérols, des alcools terpéniques, des alcools gras, des vitamines (ex. vitamine E). A côté de ces lipides, dits simples, on retrouve aussi dans les huiles une quantité de lipides complexes, comme les phospholipides et les glycolipides: (Guichard., 1967 ; Naudet., 1992).

II.13-Etude chimique de l'espèce PL

A cause de sa large utilisation en médecine traditionnelle, les différentes parties de PL en font l'objet de plusieurs études phytochimiques à fin d'identifier leurs principes actifs.

II.13.1-Les Feuilles :

Selon (Romani *et al.*, 2002) qui a révélé que la composition chimique des feuilles de PL est caractérisée par la présence de glycosides de flavonoïdes comme la quercétine, myricétine, luteoline ainsi que l'isoflavone genisteine. Elle contient 6 à 7% de gallotannins de faible poids moléculaire à savoir l'acide gallique et les dérivés d'acide quinquique 5-O, 3,5-O-di- et 3,4,5-O-trigalloyl.

d'autre part le test phytochimique d'(Arab *et al.* , 2014) concernant les feuilles a révélé une très forte teneurs en leucoanthocyanes, en tanins totaux, en saponosides ,sénosides, et en alcaloïdes , une très forte teneur en tanins galliques et flavonoïdes et une teneur moyenne en glucosides , les autres substances ne sont pas présent ainsi il a eu un meilleur rendement en composés phénoliques des feuilles qui est presque l'équivalent du double du rendement de fruits les valeurs obtenues sont respectivement 116,49% et 61,34%.

le screening phytochimique des feuilles et des petits rameaux du lentisque a mis en évidence la présence de plusieurs composés chimique il s'agit des substances phénoliques dont les tanins catéchiques et galliques , des flavonoïdes (anthocyanes, flavones et leucoanthocyanes), des stérols et triterpènes , des saponosides et en fin les composés réducteurs(oses ,holosides et mucilage)(Bammou *et al.*, 2015).

D'après (Barbouchi *et al.*, 2018), les alcaloïdes sont présent dans les fruits et absent dans les feuilles et les tiges.

II.13.2-Les fruits

les graines du lentisque renferment 5,4mg/ml d'anthocyanines composés principalement par cyanidine-3-O-glucoside(70%), delphinidines-3-O-glucose(20%) et cyanidine-3-O-arabinoside(10%)(Longo *et al.*, 2007).

les études phytochimiques montrent que les fruits de PL présentent une très forte teneur en anthocyanes, tannins totaux, tannins galliques, flavonoïdes , glucosides, et amidon, avec une présence modérée des mucilage et une absence total des saponoside, des sénosides, des quinones libres, des coumarines, des irridoides et des alcaloïdes(Arab *et al.*, 2014).

II.13.3-La Résine

La résine présente cinq constituants majeurs solubles dans l'éthanol : α -pinène(40%), β -pinène(1,5%), β -myrcène(9%), lominène(1,0%), et β -caryophyllène(5%)(Koutsoudakie *et al.*, 2005).

**Chapitre 03 : Les activités
biologiques de Pistacia Lentiscus L**

III.1-Les activités biologiques de l'espèce *Pistacia Lentiscus L*

De nombreuses études pharmacologiques ont rapporté que les molécules contenues dans les différentes parties aérienne de cette plante ont de multiples activités biologiques à savoir : Anti-oxydantes, Anti-microbienne, Anti-fongique, Anti-inflammatoire, Anti-cancéreuse (Chaabani, 2019).

III.1.1-L'activité antioxydant

L'activité antioxydant est définie comme étant toute substance qui peut retarder ou empêcher l'oxydation des substances biologiques. Les principaux antioxydants sont l'acide ascorbique (vit C), le tocophérol (vit E) ainsi que les composés phénoliques. En effet, la plupart des antioxydants ont des groupes hydroxyles phénoliques dans leurs structures, et leurs propriétés antioxydantes sont attribuées en partie à la capacité de ces composés naturels pour éliminer les radicaux libres comme le superoxyde (O_2^-) (Rice-Evans et al., 1995) (Bartosz, 2003).

Grâce à leur diversité structurale, les composés phénoliques sont impliqués dans cette activité via plusieurs mécanismes en agissant à différents niveaux de réaction radicalaires par la chélation des métaux, l'effet scavenger, l'inhibition des enzymes génératrices des radicaux libres et l'induction de la synthèse des enzymes antioxydantes (Cotelle et al., 1995 ; Bors et al., 1997 ; Gramza et Korczak, 2005 ; Siddhuraju, 2006).

III.1.2-L'activité anti-inflammatoire

Les propriétés anti-inflammatoires des composés phénoliques peuvent être dues à leurs capacités d'inhiber des enzymes impliquées dans les processus inflammatoires (Skerget et al., 2005).

III.1.3-L'activité anti-allergique

Les flavonoïdes sont également connues pour leurs effets anti-allergiques. La quercétine exerce un puissant effet inhibiteur de la libération d'histamine à partir des astrocytes (Ghedira, 2005), ils agissent aussi par inhibition des enzymes qui favorisent la libération d'histamine à partir des mastocytes et des basophiles : l'AMPc phosphodiesterase et la Ca^{++} ATPase.

III.1.4-L'activité anti-cancéreuse

Les flavonoïdes et autres phénols peuvent jouer un rôle préventif dans le développement du cancer (Kähköen et al., 1999). Ils interviennent dans l'étape d'initiation comme pièges des mutagènes électrophiles ou en stimulant la réparation de l'ADN muté. Durant les étapes de promotion et de progression, ils agissent comme des agents suppresseurs

de tumeurs par différents mécanismes comme l'induction de l'apoptose et l'inhibition de la prolifération cellulaire (Scalbert *et al.*, 2002).

III.1.5-L'activité anti-enzymatique

Les flavonoïdes sont des inhibiteurs enzymatiques *in vitro*. Ils agissent par la formation des liaisons covalentes et non covalentes (inhibition compétitive, non compétitive) (Chaher, 2006).

III.2-Les utilisations de *Pistacia Lentiscus L*

III.2.1-L'utilisation thérapeutique traditionnelle de *Pistacia Lentiscus L*

PL constitue une source importante de substances actives, en effet, plusieurs parties de cette plante (les fruits, les écorces et les feuilles) sont utilisées en médecine traditionnelle depuis la civilisation grecque. Elle est utilisée, soit par voie interne, en transcutanée soit en diffusion (Dogan *et al.*, 2003 ; Ljubuncic *et al.*, 2005 ; Delille, 2007).

PL est connue depuis longtemps par les humains, des fouilles archéologiques indiquent que les populations du Mésolithique et Néolithique connaissaient déjà cette plante (De Lanfranchi *et al.*, 1999). Selon les pharmacopées traditionnelles de ces régions, pratiquement toutes les parties de la plante peuvent être utilisées à des fins médicinales (Boulebda *et al.*, 2009).

Le lentisque pistachier est utilisé, traditionnellement, sous forme :

- poudre, ou décoction, d'écorce et des feuilles pour traiter les troubles gastro-intestinaux, le traitement de l'eczéma, la diarrhée et les infections de la gorge, et comme un puissant anti-ulcéreux (Kivçaket Akay, 2005).
- huile extraite de fruits, servant de liniment en cas de douleurs dorsales, conseillé pour les diabétiques, pour le traitement des douleurs d'estomac et en cas de circoncision (Hmimsa, 2004), en plus elle est utilisée comme un remède d'application locale externe sous forme d'onguent pour soigner les brûlures (Bensegueni *et al.*, 2007).
- la résine a des vertus calmantes et emménagogues. Cette résine est très appréciée en Chine où on la tient, en outre pour astringente, carminative, diurétique, tonique même, et recommandée en cas de gonorrhée ou de spermatorrée (Boullard, 2001 ; Balfadel, 2009).
- la résine a été employée comme cosmétique où les femmes grecques fixaient des cils postiches sur leurs paupières avec cette résine. Elle aurait également fait partie des substances utilisées pour l'embaumement (Happer, 1999).

- résine est utilisée comme masticatoire parfumé pour protéger les gencives et rafraîchir l'haleine (**Rivera Nunez D. &Obôn de Castro G, 1991**).
- Les fruits peuvent être consommés crus mais on les emploie plutôt sous forme de préparation alimentaire, dans les pays arabes, ils servent, par exemple à confectionner une confiserie appelée masticha ainsi qu'une liqueur connue sous le nom de mastiche. En Espagne du sud les baies étaient utilisées à l'état frais pour blanchir les dents (**Rivera Nunez D. &Obôn de Castro G, 1991**).
- Depuis l'antiquité, la plante a été bien connue pour la résine qui est riche en tanins et est donc également utilisée dans la préparation des pastilles pour ces propriétés toniques de plus il est utilisé comme hémostatique naturel contre les maladies buccodentaires (**Gastaldo, 1987**).
- La résine de PL a été traditionnellement considérée comme un agent anticancéreux, en particulier contre les tumeurs du sein, du foie, de l'estomac, de la rate et de l'utérus (**Assimpoulou et Papageorgiou, 2005**). Ces croyances traditionnelles sont en accord avec de récentes études montrant que le mastic de Chios induit l'apoptose (**Balan et al., 2005**) et dispose l'action anti-prolifératrice contre les cellules cancéreuses du colon (**Balan et al., 2007**).

III.2.2-L'utilisation thérapeutiques et pharmaceutiques de *Pistacia Lentiscus*

- Testée scientifiquement, l'huile a montré une activité cicatrisante réelle sur les brûlures expérimentales chez le modèle lapin, en diminuant la phase inflammatoire en favorisant la contraction des plaies et en réduisant la période d'épithélialisation (**Djerrou et al., 2010**).
- PL est utilisée aussi bien en médecine traditionnelle humaine que vétérinaire, sa consommation par les moutons est les chèvres diminue le risque des infections par les larves contagieuses (**Rogosica et al., 2006 ; Lizcano et al., 2010**).
- Au Maroc, les feuilles et l'écorce de l'arbre, en décoction ou en poudre sont utilisées dans le traitement des maladies du ventre et de l'intestin, l'huile extraite des fruits est utilisée contre les douleurs dorsales (**Bellakhdar, 1997**).
- Les fruits murs du lentisque sont très efficaces pour le traitement des maladies de l'estomac et les infections respiratoires (**Arab et al., 2014**).

III.2.3-Utilisations industrielles de *Pistacia Lentiscus*

- De nombreux produits sont formulés à partir d'ingrédients issues de PL, tels que : la résine, l'huile essentielle, l'huile végétale ou des extraits enrichis.

- La société super Smart commercialise un supplément naturel à base de mastic(PL) ; Ce supplément nutritionnel semble protéger la muqueuse gastrique, possède des effets antimicrobiens et antifongiques et présente un intérêt contre la dyspepsie et les ulcères gastroduodénaux .la boite de 60 gélules est vendue à 32euros .
- Mastic gum est un autre produit à base de la résine de PL, commercialisé par la société Jarrow formulas pour protéger l'estomac et prévenir les problèmes gastriques .
- L'huile végétale des fruits de lentisque obtenues par pression mécaniqueest également commercialisée par le laboratoire Nature Orient.
- Le pistachier lentisque est même utilisé dans plusieurs parfums comme Lilaia (Bvlgari),infusion d'Iris (Parada),french mastic(Queen B).
- L'huile essentielle de PL est commercialisée par de nombreuses sociétés comme Vitalba, Huiles & Sens, Florame, etc. Cette huile est connue pour ces propriétés antiœdémateuse, antalgique cutanée, parasiticide, insectifuge, décongestionnante veineuse et lymphatique, décongestionnante prostatique et décongestionnante des sinus et des bronches(Chaabani,2019).



Figure.13. Les produits commercialisée à base de *PistaciaLentiscus*(A)Supplément alimentaire (B)Huile essentielle (C)Huile végétale (D) Parfums (Chaabani,2019)

Tableau. 03. Les Activités biologiques de *Pistacia Lentiscus*

Activité biologique	Partie utilisé	Métabolite/extraits	Références
Activité antioxydante	Fruits	Acide digallique	Bhourri <i>et al.</i> , 2010
		Extrait hydro alcoolique	Remila <i>et al.</i> , 2015
	Feuilles	Huile essentielle	Barra <i>et al.</i> , 2007
		Fractions aqueuses de chloroforme et l'hexane	Atmani <i>et al.</i> , 2009
		Extraits éthanoliques	Benhammaou <i>et al.</i> , 2008
		Extraits phénoliques	Atmani <i>et al.</i> ,2010
	Mastic	Extait aqueux de résine	Sakagami <i>et al.</i> , 2009
		triterpène	Assimopoulou <i>et al.</i> , 2005
Activité anti-inflammatoire	fruits	Huile végétale	Ben khadir <i>et al.</i> , 2016
		Extaits hydro alcoolique	Remila <i>et al.</i> , 2015
		Huile végétale	Al said <i>et al.</i> , 2009
	feuilles	Extraits aqueux,chloroforme,ethyl acétate et méthanol	Ismail <i>et al.</i> , 2013
Anti microbienne et anti virale anti-fongique	Fruits	Huile végétale	Mezni <i>el al.</i> , 2015
		Extrait phénolique	Mezni <i>et al.</i> , 2015
	Feuilles	Huiles essentielle	Djenane <i>et al.</i> , 2011
		Extrait méthanolique	Chrysaavgi <i>et al.</i> , 2008

		Ether alcoolol	Kordali <i>et al.</i>, 2003
		Extait éthanolique	Benhammaou <i>et al.</i>, 2008
	Résine	Extait aqueux de mastic	Sakagami <i>et al.</i> , 2009
Anti mutagénèses	Feuilles	Huile essentielle	Ben douissa <i>et al.</i>, 2005
		Extait aqueux	Hayder <i>et al.</i> , 2005
		Extrait enrichi en flavonoïdes	Hayder <i>et al.</i> , 2005
Anti-cancéreuse	Feuilles	Extrait hydro alcoolique	Remila <i>et al.</i> , 2015
	Résine	Extait éthanolique	Balan <i>et al.</i>, 2007
Anti-diabétique	Fruits	Huile végétale	Djerrou <i>et al.</i>, 2011
		Extrait éthanolique, fraction aqueuses et organique	Mehenni <i>et al.</i>, 2016
	feuilles	Extrait éthanolique, fraction aqueuses et organique	Mehenni <i>et al.</i>, 2016
Hépatoprotective	Feuilles	Extrait éthanoïque, fraction aqueuse et organique	Mehenni <i>et al.</i>, 2016
		---	Janakat <i>et al.</i> , 2002
		Extrait aqueux	Ljubuncic et al .,2005
Insecticide	Feuilles	Huile essentielle	Bachrouch <i>et al.</i>, 2010
Anti-hémolytique	feuilles	Extraits phénolique	Djeridane <i>et al.</i>, 2007
Anti-ulcéreux	Fruits	Huile végétale	Naouar <i>et al.</i>, 2016
Anti-cholinestérasique	Feuilles	Extrait aqueux	Benamar <i>et al.</i>, 2010

Chapitre 04 : le stress oxydant et l'activité antioxydante

IV.1-Stress oxydant

Dans les conditions physiologiques, la production d'espèces réactives de l'oxygène ou ERO est utile mais peut être néfaste pour l'organisme lors d'une production excessive en absence de mécanisme de défense .c'est ce que l'on appelle le stress oxydant.

Le stress oxydant se définit par un déséquilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et les capacités cellulaires antioxydants (**Midgal et serres,2011**).

Il peut se produire en raison de la surproduction d'oxydants, la diminution de la défense antioxydantou une combinaison de ces deux facteurs (**Ece et al., 2007**).

IV.2-Les radicaux libres

Un radical libre est une espèce (atome ou molécule) caractérisée par une instabilité et /ou un pouvoir oxydant fort, il se différencie par la présence d'une électron non apparié sur la couche électronique la plus externe cette configuration instable crée de l'énergie qui est libérée par les réactions avec les molécules adjacentes, telles que les protéines, les lipides les glucides et les acides nucléiques(**Rahman,2007**).

IV.2.1-Les fonctions des radicaux libres

Les radicaux libres participent à de nombreuses fonctions physiologiques telles que le fonctionnement de certaines enzymes, à la transduction des signaux cellulaires, à la défense immunitaire contre les agents pathogènes,...etc. mais par leur très grande réactivité, ces entités radicalaires et moléculaires sont produites d'une manière accrue et sont fortement impliquédans la dégradation oxydative au niveau des macromolécules biologiques .ces lésions oxydatives sont impliquées dans plusieurs pathologies(athérosclérose,diabète sucré, maladiesneurondégénératives, maladies articulaires, cancer)ainsi que les processus de vieillissement (**Delatre et al., 2005**).

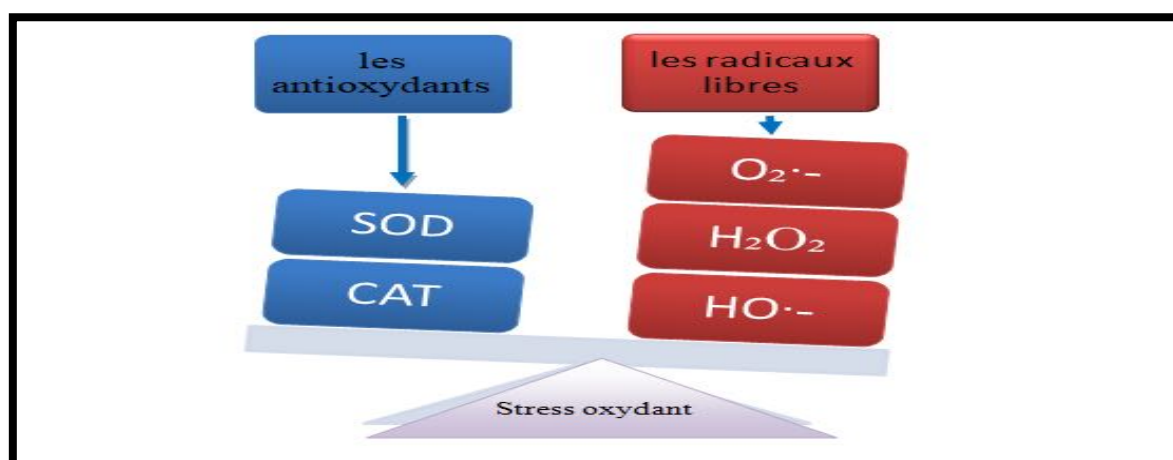


Figure.14.le déséquilibre entre la production des radicaux libres et les antioxydants

IV.3-Les espèces réactives de l'oxygène(ERO)

L'oxygène, ou dioxygène est une molécule indispensable à la vie des organismes aérobies qu'ils utilisent pour produire de l'énergie sous forme d'adénosine tri phosphate(ATP)par l'intermédiaire des chaînes mitochondriales de transport d'électrons.

Lors du métabolisme normal, la réduction tétravalente de l'oxygène en eau se fait en plusieurs étapes successives qui donnent naissance à des intermédiaires potentiellement réduits, appelés les espèces réactives de l'oxygène ERO. Cette production augmente en rapport avec l'élévation de la consommation d'oxygène.

Les ERO sont une famille d'entités chimiques(**novelli,1997**)très réactives et qu'ils sont considérées comme des sous produits du métabolisme normal de l'oxygène et impliquées dans de nombreuses pathologies (**Midgal et Serres,2011**).

IV.4-Les principaux ERO

IV.4.1-L'anion superoxyde (O₂•-)

L'anion superoxyde est une ERO primaire, il est considéré comme le type le moins réactif des ERO et le radical le plus fréquemment produit dans l'organisme humain (**Scheibmeir et al., 2005**).il peut se former par la réaction de l'oxygène avec un électron provient d'une fuite au niveau de la chaîne respiratoire mitochondriale.



Le O₂•- est hautement réactif avec certains métaux de transition comme le cuivre, le fer et le manganèse (**Abreu et al., 2010**).

IV.4.2-Radical hydroxyle(OH•)

Les radicaux hydroxyles sont les ERO les plus nocifs(**Erel,2004**) et les plus réactifs (**Gutteridge et Mitchell,1999**).est une espèce qui ne possède pas de cibles privilégiées (**Midgal et Serres,2011**) qui réagit avec des substrats sur son lieu de production .

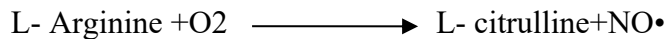
Le OH• est formé dans la chaîne respiratoire mitochondriale à partir du H₂O₂ qui réagir soit avec O₂•- dans la réaction d'Haber-weiss,soit avec un ion ferreux au cours de la réaction de fenton ou sous l'effet de radiation ionisantes (rayon X ou gamma).

Le OH• peut oxyder un substrat selon trois modes d'action : arrachement d'un électron arrachement d'un atome d'hydrogène sur un substrat organique ou addition sur double liaison.

IV.4.1.3-Le monoxyde d'azote (NO•)

Le monoxyde d'azote c'est un agent vasodilatateur (**Moncada et al., 1993 ;cosentino,2002**).il est produit de manière endogène par différents types cellulaires

(phagocytes et cellules endothéliales vasculaire)et par l'action d'enzyme NO-synthase à partir d'arginine et d'oxygène :

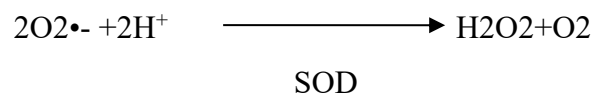


Le NO• est caractérisé par une diffusivité élevée, une réactivité limitée et une demi-vie qui n'excède pas quelques secondes (**Balan *et al.*, 2005**).

IV.4.4-Peroxyde d'hydrogène(H₂O₂)

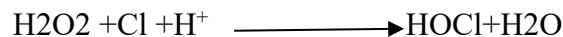
Le peroxyde d'hydrogène ce n'est pas un radical libre mais une molécule, car tous ses électrons périphérique sont appariés (**Belkheiri,2010**), c'est pourquoi il présente une grande probabilité de réagir à proximité immédiate de son lieu de production.

H₂O₂ c'est un oxydant obtenu à partir l'anion superoxyde par dismutation spontanée ou par l'enzyme superoxyde dismutase(**Deby et Goutier,1990**).



IV.4.5-L'acide hypochloreux (HOCl)

L'acide hypochloreux est un agent chlorant et un oxydant fort ,il est produit au cours de l'inflammation par les myeloperoxydases (MPO)leucocytaires et à partir de peroxyde d'hydrogène et d'ion chlorure.



HOCl est considéré comme 100 à1000 fois plus toxique que le radical superoxyde et de peroxyde d'hydrogène.

IV.4.6-L'oxygène singulet (¹O₂)

L'oxygène singulet c'est une molécule très instable qui se forme durant la phagocytose au cours de l'attaque de l'eau oxygénée par la (MPO) par réaction du peroxyde d'hydrogène avec l'acide hypochloreux :



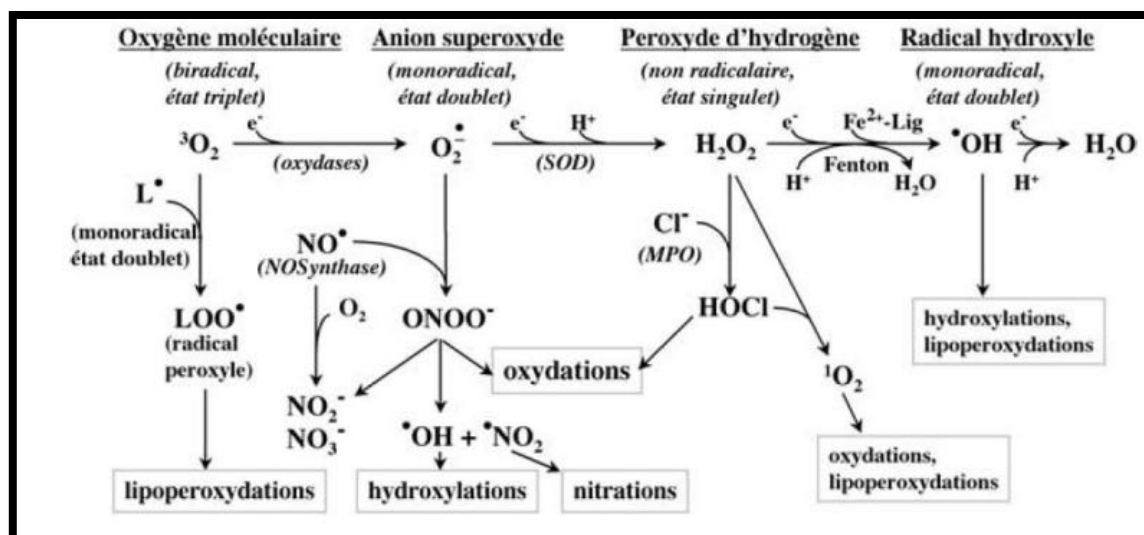


Figure.15.les principales ERO(Debydupont *et al.*, 2002)

IV.5-Dommage induits par les espèces réactives de l'oxygène (ERO)

IV.5.1-Oxydation des protéines

Les ERO peuvent oxydant les protéines et les acides aminés par le radical hydroxyle qui permettant la formation de produits carbonylés ou hydroxylés. Cette oxydation conduit à la formation de ponts disulfures, ou couper les liaisons peptidiques et de former ainsi des fragments protéiques.les protéines oxydées perdent leur capacité à se fixer correctement sur un récepteur ou à fixer spécifiquement un ligand, altérant la signalisation cellulaire (Favier,2003).

Les acides aminés soufré ainsi que les basiques et les aromatiques sont les plus sensibles à ces oxydations.

IV.5.2-Oxydation des lipides

La peroxydation des lipides est une réaction en chaîne des lipides par les ERO. Lors cette réaction les radicaux libres peuvent arracher un atome d'hydrogène aux chaînes latérales d'acides gras lipides pour former des radicaux alkyles .ceux-ci vont ensuite réagir avec l'oxygène moléculaire pour former des radicaux peroxydes.

Un unique évènement oxydatif peut altérer de nombreuses molécules lipidiques et induire une accumulation d'hydroperoxydes dans les membranes ce qui réduira leur fluidité de la membrane et donc le fonctionnement de nombreux récepteurs et transporteurs et la transduction des signaux (Favier,2003),ce qui peut mener à une lyse cellulaire.

IV.5.3-Oxydation de l'ADN

Les ERO et plus spécifiquement les radicaux O_2^- et $OH\cdot$ provoquent des lésions de l'ADN nucléaire ou mitochondrial. Les altérations les plus communes sont l'hydroxylation des bases puriques et pyrimidiques et du squelette désoxyribose provoquant le clivage et des mutations génétiques (Valko *et al.*, 2006).

Une des altérations fréquentes de l'ADN est observée au niveau de l'oxydation de la guanine par le radical hydroxyle formant la 8-hydroxy-guanine (8-OHG) (Valko *et al.*, 2006).

Ces altérations structurales lorsqu'elles ne sont réparées entraînent à long terme des altérations géniques : cassures chromosomiques, mutation, délétions, et amplifications à l'origine d'un dysfonctionnement au niveau du métabolisme protéique (Koechlin-Ramonatxo, 2006)

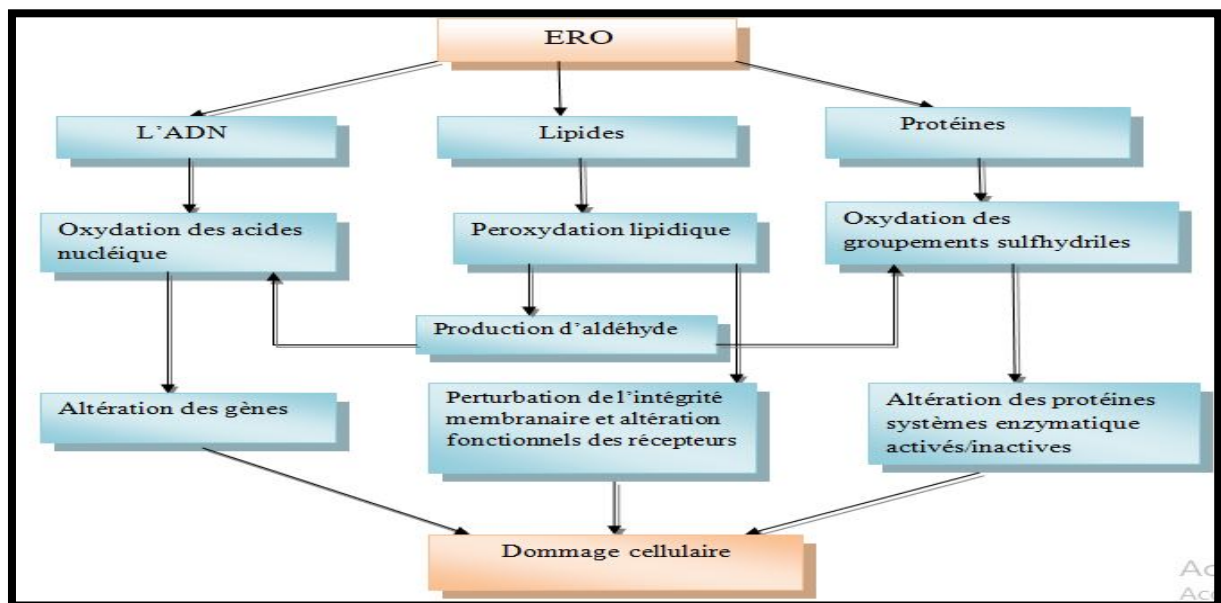


Figure.16. les principaux dommages cellulaires induits par les ERO (Montail *et al.*, 2004)

IV.6-Les antioxydants

Les antioxydants sont définis comme toute substance qui, une fois présentée à une concentration faible en comparaison avec celle d'un substrat oxydé (Medina-Navarro *et al.*, 2010) et qui inhibent ou l'oxydation d'un substrat (Wainsten, 2009).

Un antioxydant idéal devrait être aisément absorbé, susceptible d'éliminer les radicaux libres, et chélater les métaux redox à des niveaux physiologiquement appropriés (Rahman, 2007).

IV.6.1-Les différents types d'antioxydants

Les antioxydants peuvent empêcher ou retarder les processus d'oxydation causés par les radicaux libres et les ERO (Heo *et al.*, 2007).

Ce sont groupe hétérogène de systèmes antioxydants qui peuvent classée en :

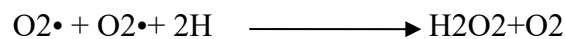
IV.6.1.1-Systèmes antioxydants endogène

IV.6.1.1.1-Les antioxydants enzymatiques

IV.6.1.1.1.1-Superoxyde dismutase (SOD)

Lasuperoxydedismutase (EC.1.15.1.1) est des antioxydants enzymatiques intercellulaires les plus efficaces (Rahman,2007).

La (SOD) catalyser la dismutation spontanée de l'anion superoxyde(O₂•-) qu'elle transforme en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)et en oxygène moléculaire selon la réaction :



Chez les hommes, les SOD sont classée selon la nature du métal de site actif en trois types :

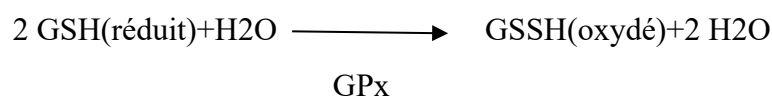
- a) **La Cu/ Zn-SOD cytosolique** : présent dans le cytosol et utilise le cuivre et le zinc comme cofacteurs.
- b) **La Mn-SOD mitochondrial** : présente dans les mitochondries et utilise le manganèse comme cofacteurs. Il est activée par les cytokines pro-inflammatoires (IL-1,IL-4,IL-6,TNF- α).
- c) **La Cu / Zn SOD extracellulaire** : retrouvée au niveau extracellulaire et utilise le cuivre et le zinc comme cofacteur.

Ces trois types différents catalysant la même réaction .chez l'homme, les plus hauts niveaux de la superoxydedismutase se trouvent dans le foie, la glande surrénale, les reins et la rate (Scheibmeir *et al.*, 2005).

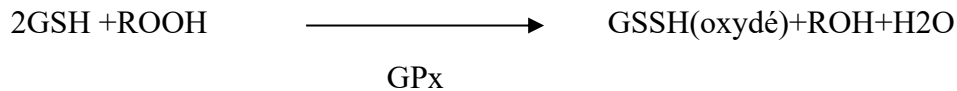
IV.6.1.1.1.2-La Glutathion peroxydase (GPx)

La Glutathion peroxydase (EC.1.11.10.19) est un enzyme dépendante de sélénium (Akkbas *et al.*, 2005) ce protéine est constituée de 4 sous unités contenant chacune un atome de sélénium (dans le site actif). il est présente dans le cytosol, le réticulum endoplasmique et dans la membrane interne des mitochondries.

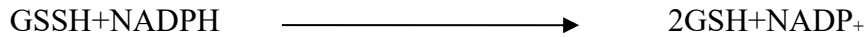
Il catalyse la réduction des hydroperoxydes et des peroxydes lipidiques en utilisant la glutathion réduit (GSH) comme donneur d'hydrogène.



En présence de substrat de type ROOH, la réaction se traduit de la manière suivante avec la formation d'une molécule d'eau et d'une molécule d'alcool.



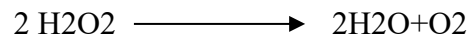
La régénération du GSH est catalysée par le glutathion réductase (GR) (Serdar *et al.*, 2006) associée au NADPH via le métabolisme des glucides.



IV.6.1.1.3-La catalase (CAT)

La catalase (EC.1.11.1.6) est une enzyme intracellulaire qui est localisée essentiellement dans les peroxysomes (Valko *et al.*, 2006). Elle est composée de quatre sous-unités protéiques, chacune contenant un groupement hémique avec le Fe^{2+} lié au site actif.

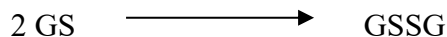
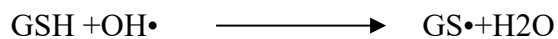
Elle catalyse la dismutation de peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (généralement produit par SOD)



IV.6.1.1.2-Les antioxydants Non enzymatiques

IV.6.1.1.2.1-Le glutathion (GSH)

C'est un antioxydant multifactoriel intracellulaire (Rahman, 2007), c'est un tripeptide constitué d'acide glutamique-cystéine-glycine, qui est présent dans le cytosol, les noyaux et les mitochondries. Avec son groupement sulfhydryle, il est le thiol majoritaire au niveau intracellulaire et est présent soit sous forme réduite (GSH) soit sous forme oxydée (GS-SH).



IV.6.1.2-Systèmes antioxydants exogènes

IV.6.1.2.1-Vitamine E

ou l'acide 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-carboxylique, est un composé analogue de l' α -tocophérol. Il est présent dans les huiles végétales, les céréales, les amandes, les légumes verts, le beurre, la margarine, les poissons gras et se trouve dans les membranes cellulaires et les lipoprotéines circulantes (Fusco, 2007).

Grâce à leur solubilité adéquate dans les solutions lipophiles et hydrophiles (Cheng *et al.*, 2007), il est considéré comme le principal antioxydant attaché à la membrane utilisé par la cellule pour inhiber l'oxydation lipidique (Pyror, 2000 ; Valko *et al.*, 2006).

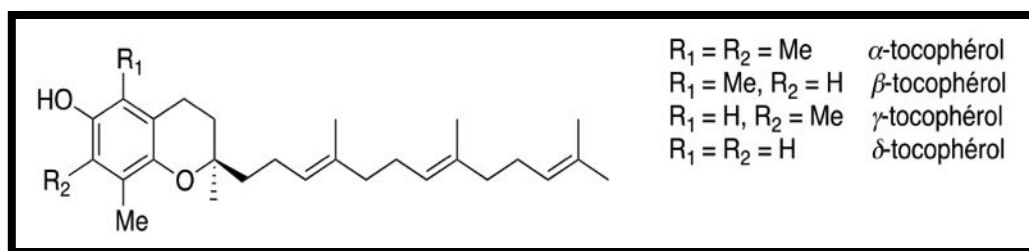


Figure.17.la structure de vitamine E

IV.6.1.2.2-Vitamine C

Ou l'acide L-ascorbique de formule $\text{C}_6\text{H}_8\text{O}_6$ est un antioxydant hydrosoluble qui présents dans les fluides intra et extra cellulaires (compartiments hydrophiles) les apports en vitamine C se font principalement par les fruits frais (kiwi,argumes) et par certains légumes comme les tomates,poivrons,brocolis(Marc *et al.*, 2004).

L'effet antioxydant de l'acide ascorbique pourrait inhiber les processus d'oxydation et les radicaux libres qui jouent un rôle dans l'initiation et la promotion du processus néoplasique.

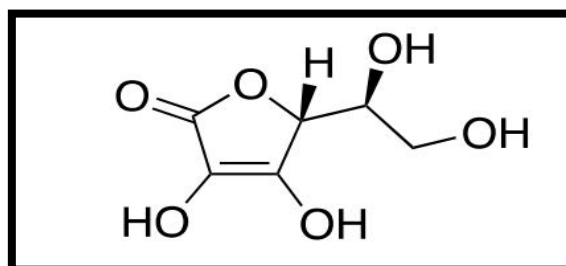


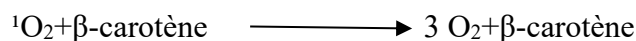
Figure.18.La structure de vitamine C

IV.6.1.2.3-Caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des antioxydants liposoluble (Fusco *et al.*, 2007).il jouent le role des pigments colorés.ils sont apportés par l'alimentation, mais retrouve aussi dans le foie et les huiles de foie de poisson, le lait entier et les œufs.

Le caroténoides le plus connu est le B carotène CH ,qui est un puissant antioxydant capable d'étancher rapidement l'oxygène singulet(Fusco *et al.*, 2007).

L'activité antioxydant des caroténoïdes résulte de la capacité de la double liaison conjuguée à délocaliser les électrons non appariés (Rahman,2007).elle interagissent avec les radicaux libres ($\text{ROO}\cdot\text{R}\cdot$) par trois mécanismes ,soit par l'abstraction d'hydrogène, transfert d'électron et addition du radical.



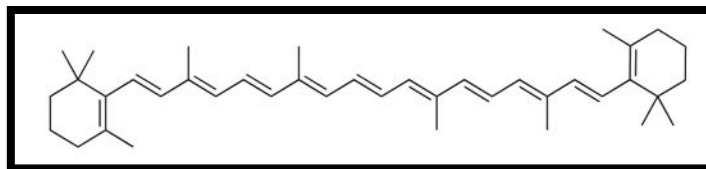


Figure.19 la structure des caroténoïdes

IV.6.1.2.4-Les polyphénols

Vu leur propriétés redox les plus élevées, les polyphénols agissent comme des agents réducteurs, donneurs d'hydrogène en piégeant les radicaux et en chélatant les ions (Valko *et al.*, 2006)

Le rôle des polyphénols comme antioxydants naturels suscite de plus en plus d'intérêt pour la prévention et le traitement du cancer, des maladies inflammatoires, cardiovasculaire et neurodégénératives.

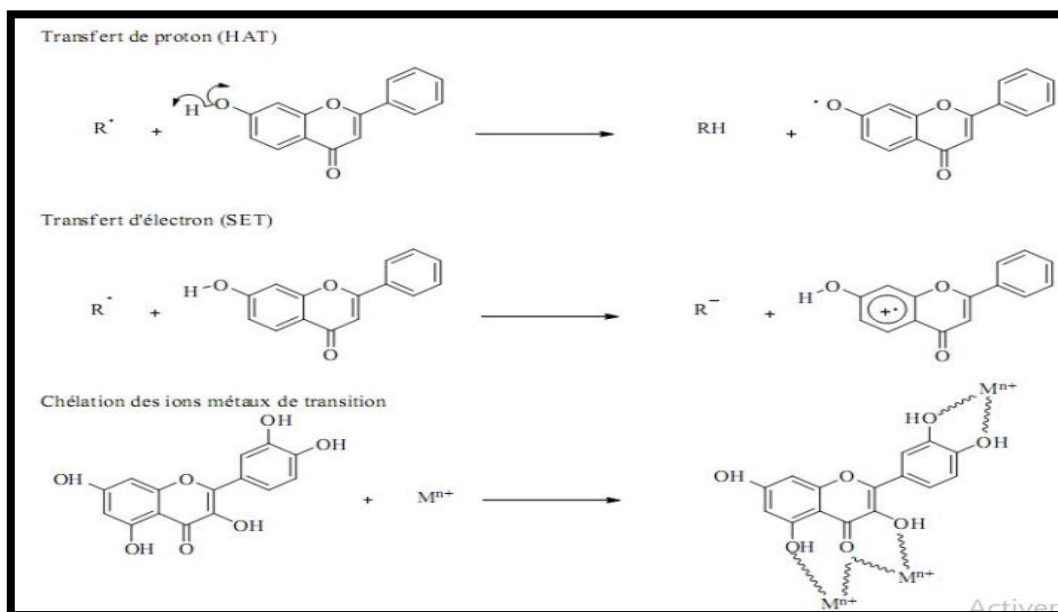


Figure.20.mécanisme d'action des composés polyphénols (Leopoldini *et al.*, 2011)

IV.7-Les méthodes d'évaluation de pouvoir antioxydants

Tableau.04.Les Méthodes d'évaluation de pouvoir antioxydants

La méthode	Définition
<p>DPPH• (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (α,αdiphényl-β-picrylhydrazyle)</p>	<p>Ce test est utilisé pour déterminer l'activité anti-radicalaire et antioxydant des composés phénoliques purifiés ainsi que les extraits végétaux .ce test est basé sur une réaction de transfert d'électrons, tandis que l'abstraction d'atome d'hydrogène est un processus réactionnel marginal, par ce qu'elle se produit lentement dans des solvants forts, tels que le méthanol et l'éthanol.(Foti <i>et al.</i>, 2004).</p> $\text{DPPH} + \text{H} \longrightarrow \text{ADPPH-H} + \text{A}$ <p>Il s'effectue à température ambiante, mesurable par spectrophotométrie à 515 nm-528nm.</p>
<p>Test de blanchissement de β-carotène par l'acide linoléique</p>	<p>consiste à mesurer à 470 nm,la décoloration du β-carotène résultant de son oxydation par les produit de décomposition de l'acide linoléique.la dispersion de l'acide linoléique et du β-carotène dans la phase aqueuse est assuré par Tween.</p> <p>l'addition d'antioxydants purs ou sous forme d'extraits végétaux induit un retard de la cinétique de la décoloration de β –carotène (koleva <i>et al.</i>, 2001) .</p>
<p>ORAC (Capacité d' absorbance du radical de l' oxygène)</p>	<p>Elle consiste à mesurer l'effet inhibiteur des antioxydants sur un radical libre (radical peroxy) couplé à une protéine fluorescente, la β-PE (β Phycoérythrine).</p>
<p>FTC (Ferric thio cyanate method)</p>	<p>Cette méthode est basée sur l'oxydation de l'acide linoléique qui génère la formation de peroxyde qui oxyde Fe^{2+} en Fe^{3+}. Ces derniers ions forment un complexe avec le thiocyanate mesuré à une absorbance maximale de 500 nm (Gülçin, 2007).</p>

FRAP (Ferric ion Reducing Antioxidant Parameter).	Consiste à mesurer la capacité d'un échantillon à réduire le complexe ferrique tripyridyltriazine au tripyridyltriazine a un faible pH.ce complexe de tripyridyltriazine ferreux à un couleur bleu intense mesuré par un specrophotomètre à 593 nm (Cheurfa et Allem,2016).
--	--

Chapitre 05 : les méthodes d'extraction

Depuis l'Antiquité, l'homme utilise des colorants, des parfums, des arômes et des extraits de produits végétaux par différentes techniques d'extraction ; par définition l'extraction est l'une des étapes nécessaires utilisée pour extraire sélectivement un ou plusieurs composés d'un mélange initial sur la base des propriétés chimiques ou physiques, qui résulte donc d'extraire le maximum des principes actifs de toutes les parties de la plante soit on utilise des méthodes traditionnelles d'extraction, soit par des solvants organiques qui accélèrent et augmentent le rendement d'extraction.

V.1-Méthodes d'extraction des principes actifs traditionnelles

Les trois modes de préparation ont été testés par l'équipe de recherche (Konkon *et al.*, 2006) afin d'identifier les groupes de constituants chimiques présentant un intérêt pharmacologique. Ils ont trouvé que la méthode d'extraction utilisée en médecine traditionnelle (décoction) est du point de vue qualitatif aussi efficace que les autres méthodes d'extraction étudiées (macération et infusion).

V.1.1-L'infusion

L'un des modes de préparation les plus courants, l'infusion est préparée en versant de l'eau bouillante sur une quantité spécifique de matière végétale, en laissant reposer la mixture pendant 10-15 minutes (Sofowora, 2012). Ce type de procédé est utilisé quand les principes actifs de la plante sont hydrosolubles et peuvent facilement être obtenus à partir du tissu de la plante.

V.1.2-La décoction

Les plantes sont versées dans l'eau froide et portées à ébullition un temps plus ou moins long, deux ou trois minutes pour les feuilles, les tiges, et les fruits ; cinq minutes ou plus pour les écorces et les racines (Pierre et Lis, 2007), on l'utilise quand les substances actives sont hydrosolubles mais pas facilement accessibles.

V.1.3-Macération

Le liquide de macération peut être de l'eau, de l'alcool ou de vinaigre. Dans les cas de la macération à l'eau, les plantes doivent être versées dans le liquide froid ou tiède pendant quelques heures (10 ou 12 heures), les macérations à l'eau ne doivent pas dépasser une douzaine d'heures par risque d'oxydation et de fermentation du liquide. Pour l'alcool, le vinaigre, les huiles, cette macération peut se prolonger plusieurs jours sans inconvénients (Pierre et Lis, 2007).

V.2-Méthodes d'extraction innovantes

V.2.1-Extraction par CO₂ supercritique

La technique est fondée sur la solubilité des constituants dans le dioxyde de carbone à l'état supercritique. Grâce à cette propriété, le dioxyde de carbone permet l'extraction dans le domaine liquide (supercritique) et la séparation dans le domaine gazeux. Dans cette technique

un courant de CO₂ à forte pression fait éclater les poches à essence, et entraîne les H.E qui seront ensuite, récupérées (Scimeca,2007).

La technique est également apte pour l'automatisation, une extraction sélective (fractionnée) peut être obtenue en utilisant différent gradient de pression ou de température (Fadi,2011).

L'extraction par CO₂ supercritique est un exemple de technique simple,rapide efficace et pratiquement sans solvant ni prétraitement (Reverchon et De Marco,2006 ;Gomes *et al.*, 2007).

Les objectifs de cette nouvelle technologie sont l'élimination de l'utilisation de solvant organique pour obtenir un produit pur et propre tout en diminution la durée d'extraction et la consommation d'énergie(Herzi,2013).de plus la température d'extraction sont basses dans le cas de dioxyde de carbone et non agressives pour les constituants les plus fragiles (Martini *et al.*, 1999) .

Mais cette méthode présente quelques difficultés, car SC-CO₂ montre une grande affinité non seulement pour des composants d'huile essentielles mais également pour beaucoup d'autre classes de composés de basse polarité contenue dans la matière végétale, telle que les cires, les acides gras les tannins et les résines.

Un autre inconvénient lié à l'utilisation de l'extraction SC-CO₂ est le cout élevé d'achat et d'entretien exigé pour cet équipement (Fadi,2011).

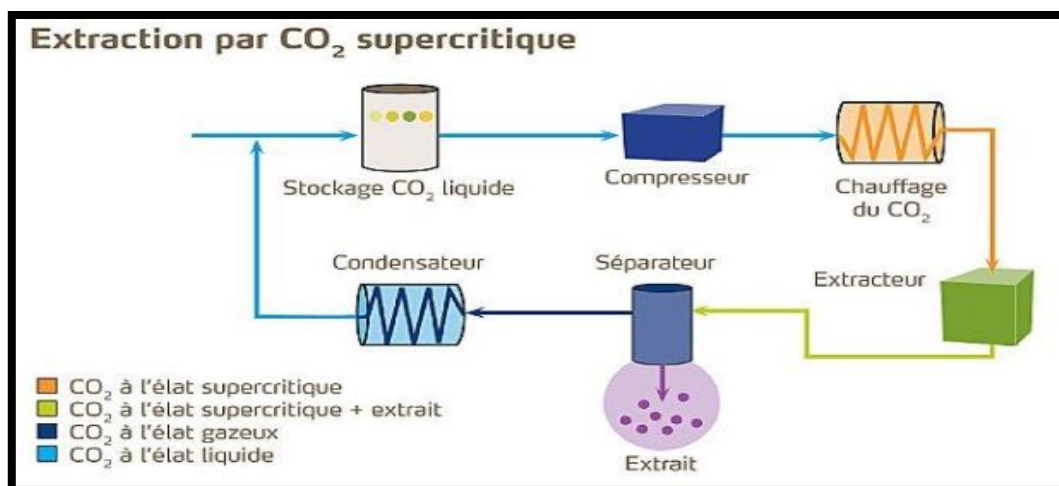


Figure.21.schéma d'extraction par CO₂ supercritique

V.2.2-Extraction par hydrodistillation

L'hydrodistillation consiste à immerger la matière première dans un bain d'eau, l'ensemble est porté à ébullition .elle est généralement conduite à pression atmosphérique .la

distillation peut s'effectuer avec ou sans cohobage des eaux aromatiques obtenues lors de décantation(Lucchesi,2005).

Les imperfections principales de cette opération résident dans sa lenteur (lié à difficulté de diffusion), la quantité d'énergie importante qu'elle nécessite sa nature non quantitative et l'impossibilité de son automatisation.

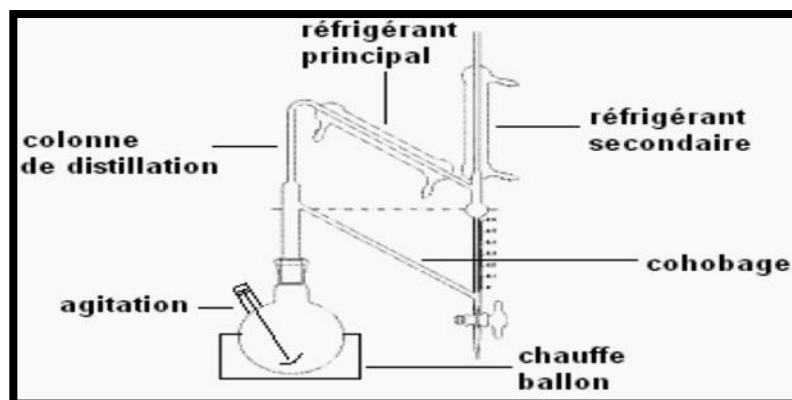


Figure.22. schéma d'extraction par hydrodistillation

V.2.3-Extraction assistés par micro-onde (MAE)

Cette technique d'extraction a été développée au cours des dernières décennies à des fins analytique (Wang *et al.*, 2006).

L'extraction assistée par micro-onde est un processus par lequel l'énergie micro-onde accélère l'extraction. Ce traitement accélère la rupture des cellules en provoquant une augmentation rapide de la température et de la pression interne dans les parois des cellules végétales (Jawad *et al.*, 2012 ; Inoue *et al.*, 2010). ceci permet une meilleure pénétration du solvant d'extraction à travers la matrice (Yeoh *et al.*, 2008 ; Kratchanova *et al.*, 2007) et facilite l'extraction des composés entre autres phénoliques (Mandal *et al.*, 2007).

Le réacteur contenant seulement le matériel végétal est chauffé par les microondes à l'intérieur de four, les vapeurs sont ensuite entraînées dans le col de cygne avant d'être condensées dans le réfrigérant puis recueillies dans un essencier. Les graines sont en permanence humides, ce qui ne laisse aucune chance à la réalisation d'éventuelles réactions secondaires, néfastes à la qualité du produit obtenu (Lucchesi,2006).

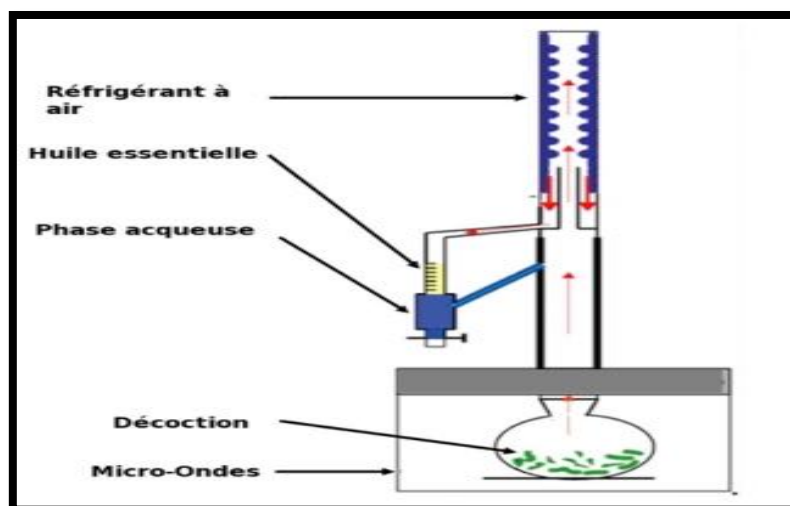


Figure.23. Montage d'extraction assistée par micro-onde

V.2.4- Distillation :

La plupart des composés odorants contenus dans les végétaux sont entraînés à la vapeur d'eau. Le flux de vapeur d'eau et des composés organiques volatils sont entraînés par distillation azéotrope, et, après condensation par refroidissement dans un réfrigérant, se séparent par différenciation de densité. L'huile essentielle, la plupart du temps plus légère que l'eau, surnage et peut être récupérée dans des séparateurs, dont le fameux (vase florentin)(xavier et chemat,2012).

Deux méthodes sont décrites ci-dessous :

V.2.4.1- La méthode de Moritz :

Il s'agit d'une hydrodistillation simple qui consiste à immerger directement le matériel végétal à traiter dans un alambic rempli d'eau. L'ensemble est ensuite porté à l'ébullition. Les vapeurs hétérogènes sont condensées sur une surface froide et l'huile se sépare par différence de densité.

Les systèmes conçus pour l'opération sont appelés Clevenger. Son intérêt majeur réside dans l'utilisation du système de cohobation permettant une distillation en continu sans modifier la quantité en eau du ballon.

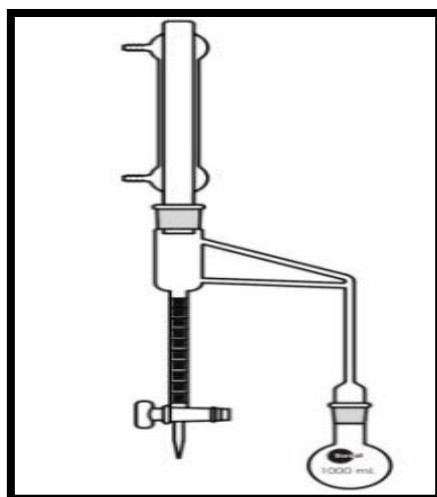


Figure.24. Montage de Clevenger

V.2.4.2- La méthode de Parnas-Wagner

L'entraînement à la vapeur d'eau est l'une des méthodes officielles pour l'obtention des huiles essentielles. Dans la distillation à vapeur saturée, la matière végétale est placée sur une grille perforée au-dessus de l'alambic et n'est pas en contact avec l'eau. Les principes volatils sont entraînés par les vapeurs d'eau puis refroidis et enfin séparés de la phase par décantation (**Fabrocini,2007 ;Moro et Buronzo,2008**). L'absence de contact direct entre l'eau et la matière végétale , puis entre l'eau et les molécules aromatique évite certains phénomène d'hydrolyse ou de dégradation pouvant nuire à la qualité de l'huile (**Meyer-warnod,1984**).

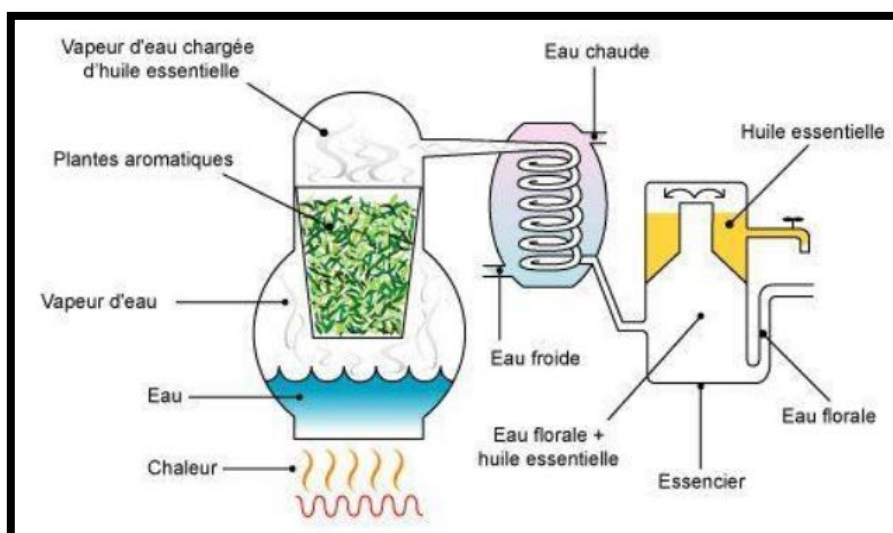


Figure.25.montage d'extraction par entrainement à la vapeur

V.2.5-Extraction par solvant organique

La technique d'extraction par solvant consiste à placer dans un extracteur un solvant volatil et la matière végétale à traiter. grâce à des lavages successifs, le solvant va se charger en molécule aromatique, avant d'être envoyé au concentrateur pour être distillé à pression atmosphérique. Le produit ainsi obtenu est appelé « concrète ». Cette concrète pourra être par la suite brassée avec de l'alcool absolu, filtrée et glacée pour en extraire les cires végétales. Les rendements sont généralement plus importants par rapport à la distillation (Fadi, 2011).

Les solvants les plus utilisés à l'heure actuelle sont l'hexane, le cyclohexane, l'éthanol, le méthanol, le dichlorométhane et l'acétone (Kim *et al.*, 2002).

L'extraction est réalisée avec un appareil de Soxhlet ou un appareil Lickens substance.

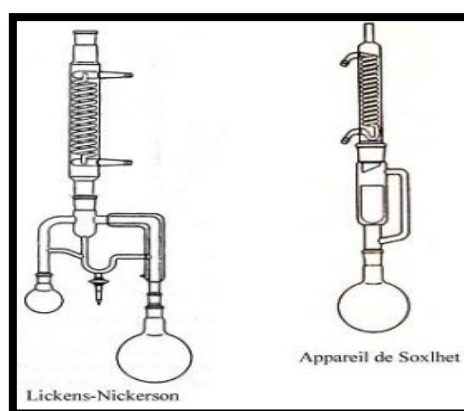


Figure.26. les appareils d'extraction par solvant

V.2.6-Hydrodiffusion

Cette technique est consistée à faire passer, du haut vers le bas et à pression réduite, la vapeur d'eau au travers de la matrice végétale.

Le principe de cette technique réside dans l'utilisation de la pesanteur pour dégager et condenser le mélange (vapeur d'eau- huile essentielles) dispersé dans la matière végétale (Meyer et Warnod, 1984). Comme pour l'entraînement à la vapeur d'eau, l'hydrodiffusion présente l'avantage de ne pas mettre en contact la matière végétale et l'eau. De plus l'hydrodiffusion permet une économie d'énergie due à la réduction de la durée de la distillation et donc la réduction de la consommation de vapeur (Lucchesi, 2005).

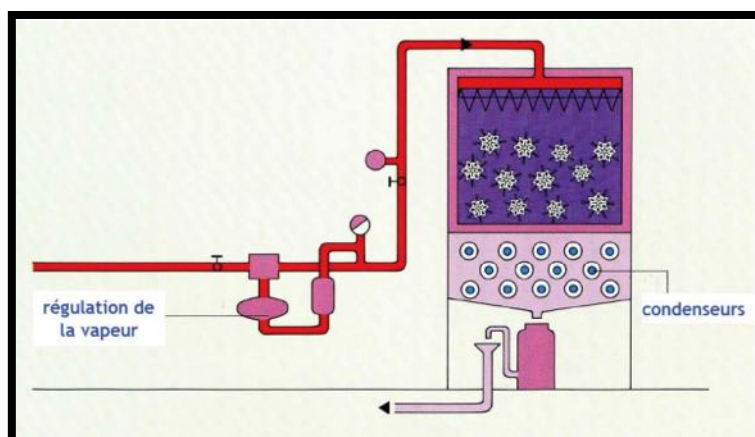


Figure.27. schéma d'hydrodiffusion

V.2.7-L'extraction par ultrason (UAE)

L'extraction par ultrason est une méthode simple et peu coûteuse. Ses avantages les plus significatifs sont liés à l'augmentation du rendement d'extraction et une accélération de la cinétique par rapport à une extraction classique. Elle permet de travailler à des températures relativement basses et d'éviter la thermodestruction des composés.

L'extraction par ultrason permet d'utiliser une large gamme de solvant afin d'obtenir différents composés naturels. Cependant, l'effet d'extraction par ultrason sur le rendement et la cinétique d'extraction est lié à la nature de la matrice végétale (Kiriamiti, 2003).

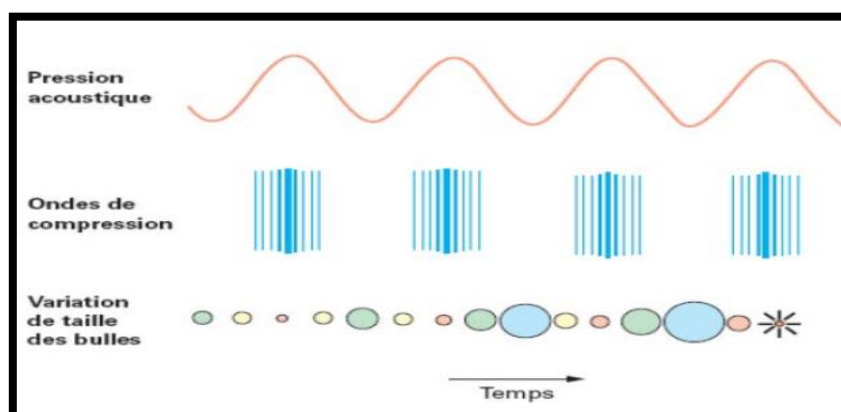


Figure.28. Représentation schématique du phénomène cavitation acoustique (Draye et al., 2009)

V.2.8- L'extraction par l'eau sub-critique

Un fluide supercritique est défini comme étant une substance prise dans des conditions opératoires de température (T_c) et de pression (P_c) critique.

L'eau à l'état sub-critique peut permettre d'effectuer des extractions très sélectives de composés polaires à des températures relativement faibles et moyennement polaires ou non

polaires à des températures élevées. L'extraction complète de substances naturelles a été démontrée avec un temps d'extraction de quelques minutes avec l'eau sub-critique (Eikani *et al.*, 2007 ; Gamiz-Garcia ,2000) afin d'éliminer le solvant et récupérer l'extrait après extraction nous avons procédé à sa lyophilisation .l'appareil utilisé pour cette étape est appelé lyophilisateur Christ Alpha 1-2LD.

Les propriétés des fluides sub-critiques sont intermédiaires entre celles des liquides et des gaz .les fluides sub-critiques présente une viscosité faible et une diffusivité élevée comme les gaz mais une masse volumique se rapprochant de celle d'un liquide.

V.2.9-L'extraction liquide- liquide

L'extraction liquide- liquide est une méthode de purification basée sur la solubilité différentielle d'une même substance dans deux solvants non miscible. Dans le cas où l'un des solvants est constitué par l'eau, le second doit être un liquide de faible constante diélectrique solvant organique inerte de préférence, comme le tétrachlorure de carbone , le benzène , le cyclohexane ou le chloroforme.

Le but est d'isoler le produit d'intérêt en le faisant passer une phase organique ou aqueuse .on utilise pour cela une pièce de verrerie particulier : l'ampoule à décanter.

Deux opérations distinctes doivent être effectuées pour réaliser une extraction liquide-liquide :

- le mélange intime des deux phases par agitation.
- La séparation des deux phases par décantation

La durée d'agitation est régit par la cinétique de transfert de soluté vers la phase organique pour atteindre une concentration d'équilibre. Tandis que la durée de décantation est conditionnée par le temps de séparation des deux phases non miscibles.

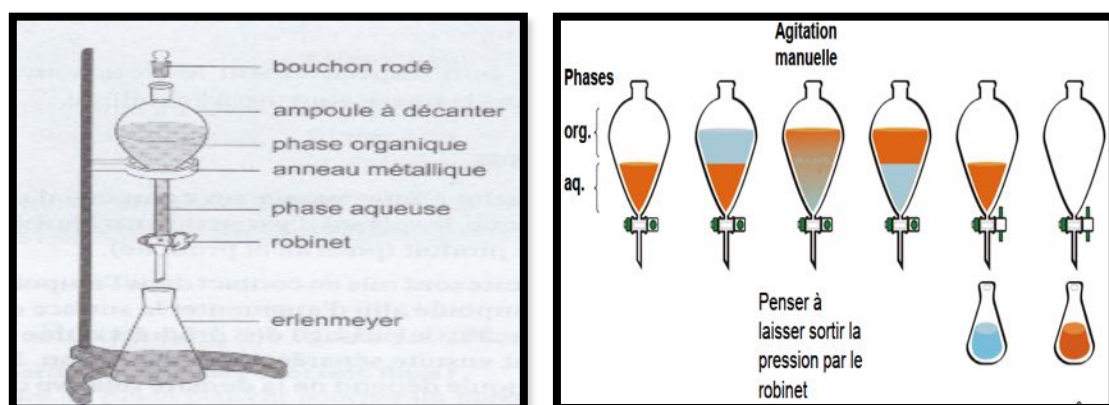


Figure.29.montage d'une extraction liquide-liquide

V.2.10-L'extraction Solide-liquide :

Désigne la solubilisation d'un ou plusieurs solutés d'une matrice solide à l'aide d'un solvant liquide, elle est utilisée soit pour éliminer des substances indésirables comme les toxines ou les contaminants, soit pour extraire des composés d'intérêt (Chemat *et al.*, 2012)

V.2.10.1-Principe de l'extraction solide-liquide :

L'extraction solide-liquide est une opération physique de transfert de matière entre une phase solide, qui contient la substance à extraire et une phase liquide ; le solvant d'extraction (Leybros *et al.*, 1990)

Suite au contact entre le solvant et le solide hétérogène, les substances ayant une affinité pour le solvant sont solubilisées et passent de la phase solide vers la phase liquide. Au cours de l'extraction, leurs concentrations diminuent dans la phase solide et augmentent dans la phase liquide. Le transfert de matière se réalise par diffusion moléculaire. L'extraction est un processus non stationnaire qui s'arrête au moment où s'établit un équilibre entre les deux phases. Cependant si le solvant est continuellement renouvelé, la diffusion se poursuit jusqu'à épuisement de la phase solide (Dibert *et al.*, 1989).

Partie 02
IN SILICO
Matériels et Méthodes

Partie 02 : in Silico

Parmi les outils très sollicités dans la recherche de nouvelles molécules à visée thérapeutique et pharmaceutique, qu'on ne peut actuellement se passer, est la bio-informatique, elle traite le flot des données produites et optimise ses avancées.

Le docking moléculaire est l'une des méthodes empiriques qui permet de prédire l'affinité et l'orientation entre deux molécules pour avoir le complexe le plus stable ; Le docking peut se décomposer en deux étapes, la partie de la recherche des conformations possibles du ligand et la partie d'évaluation de ces conformations ou fonction de score. Cette dernière doit permettre d'attribuer le meilleur score et de mettre en évidence les régions et les résidus à explorer pour optimiser l'affinité d'un ligand avec cette cible, Ainsi, il est également utilisé pour optimiser la sélectivité d'une molécule entre deux ou plusieurs protéines.

L'objectif :

L'objectifs de notre travail d'évaluer l'activité antioxydant des composants des huiles végétales par le docking moléculaire entre deux molécules ; pour éclairer quelles sont les composés actifs des huiles végétale de *Pistacia Lentiscus L.*

I.Matériel

I-1- Micro-ordinateur

Nous avons utilisés un microordinateur de fabricant Acer, Modèle aspire 5732z ; ayant un mémoire installé RAM 2G, un processeur Pentium® Dual-core CPU T4400@2,20GHz ou les programmes utilisées dans cette étude sont installé sous les système d'exploitation Windows 2010, 32 bits .

1.1-Le package « MOE »

Pour tout le travail in silico réalisé dans la présente étude, le package(**Molecular operating environment**) version 2014.0901 a été utilisé, installé sur un PC portable (processeur Intel Dual-core 2,20GHz, 2 Go de RAM, plateforme : Windows 7).

Est un package de Modélisation Moléculaire très complet et très puissant qui comprend les programmes et applications, et les solutions les plus sophistiqués et les plus performants dans le monde de la bio-informatique, la chimio-informatique et la conception des médicaments assistée par ordinateur.

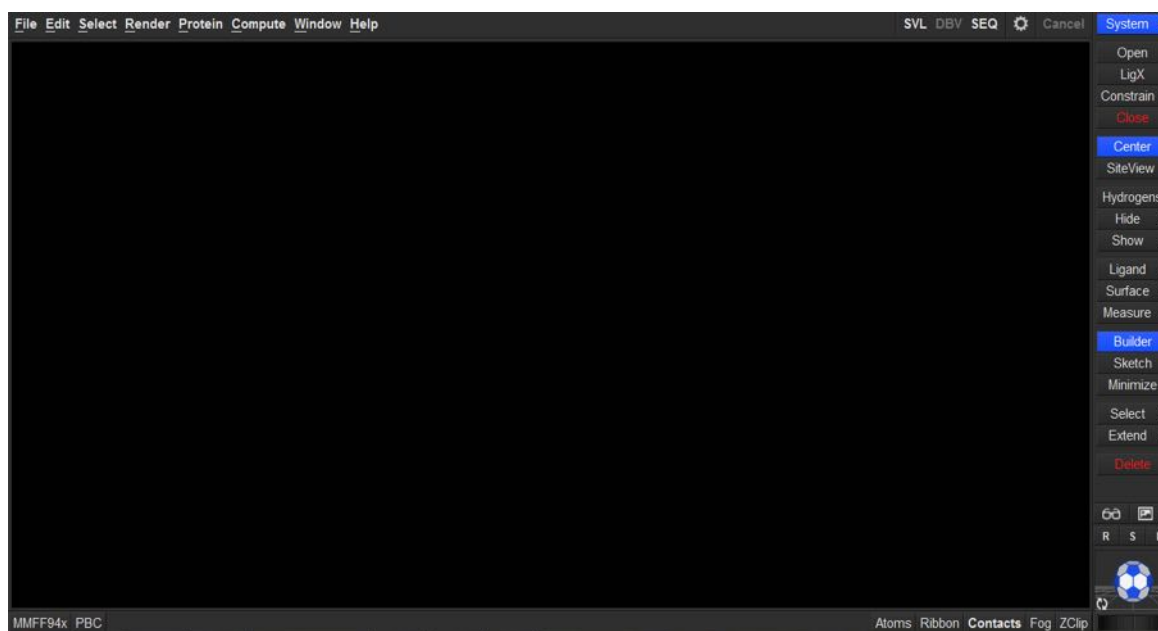


Figure.31. Plateforme Moe sous Windows

I-2-2-«PDB» (protein Data Bank):

La banque de données sur les protéines (PDB) a été créée comme la première ressource de données numériques en libre accès dans le domaine de la biologie et de la médecine. Elle est aujourd'hui une ressource mondiale de premier plan pour les données expérimentales essentielles à la découverte scientifique avec 168095 entrées en Août 2020.

Grâce à un portail d'information sur Internet et à des archives de données téléchargeables, la PDB donne accès à des données de structure en 3D pour les grandes molécules biologiques (protéines, ADN et ARN). Ce sont les molécules de la vie, que l'on trouve dans tous les organismes de la planète.

La connaissance de la structure 3D d'une macromolécule biologique est essentielle pour comprendre son rôle dans la santé et les maladies humaines et animales, sa fonction dans les plantes et la production alimentaire et énergétique, et son importance pour d'autres sujets liés à la prospérité et à la durabilité mondiales.

Le RCSB PDB (Research Collaboratory for Structural Bioinformatics PDB) gère le centre de données américain pour les archives mondiales PDB, et met les données PDB gratuitement à la disposition de tous les consommateurs de données sans limitation d'utilisation.

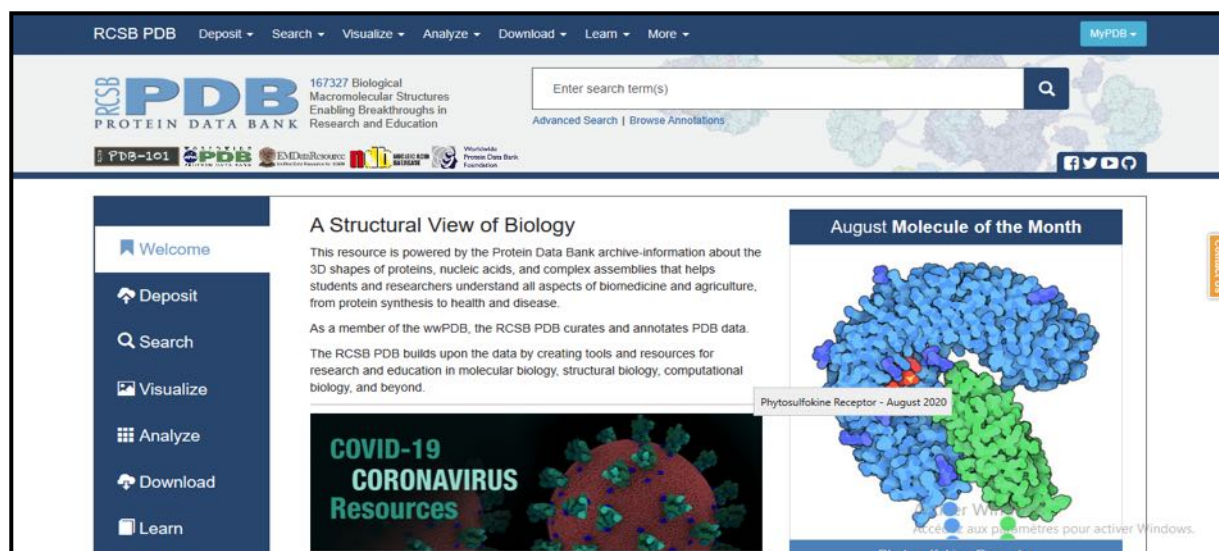


Figure. 32. Page d'accueil de PDB (Protein Data Bank)

I-2-3-«Pubchem»

Pubchem est une banque de données américain de molécules chimique gérée par le centre national de l'information biotechnologique (NCBI), il contient des petites molécules mais aussi des grandes molécules telle que les nucléotides, carbohydrates, lipides peptides et des macromolécules chimiquement modifiés.

Pubchem répertorie plusieurs millions de composés en mettant en ligne, pour chaque substance une grande quantité de données de divers ordres : chimique, biochimique production, toxicologie, environnemental...

Leur consultation est gratuite et peut se faire directement depuis le site internet «<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>»

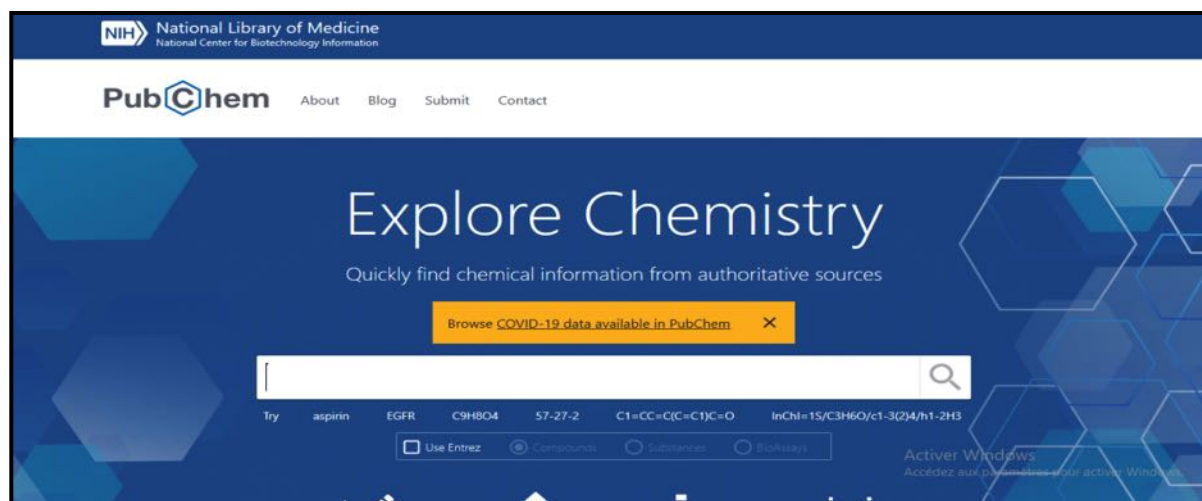


Figure.33. Page d'accueil de PubChem

II- Méthode :

II-1-Le choix des protéines :

L'un des facteurs limitants majeurs des techniques de docking est la flexibilité de la protéine cible, notamment les réarrangements conformationnels au niveau du site actif induits par la liaison du ligand (*induced fit*), qui conduit souvent, au cours du docking, à la génération de faux négatifs (molécules actives biologiquement, prédites à tort avec une faible ou non-activité *in silico*). La génération de faux négatifs correspond à une perte d'information pertinente au cours du criblage. La génération de faux positifs, inévitable au cours d'un criblage, est moins handicapante, car elle ne correspond qu'à une perte de temps dans le cadre d'un protocole multi-étapes.

Pour cela nous avons choisi une cible qui ne présente pas de réarrangement du site actif (structure rigide). Le choix du code de la structure utilisée présente les caractères suivants :

- Une bonne résolution (généralement inférieure à 2Å).
- Présence d'un ligand co-cristallisé.

II-2- Préparation des cibles :

Un fichier de structure PDB typique n'est pas adapté pour une utilisation immédiate en modélisation moléculaire. Un fichier PDB typique comporte uniquement des atomes lourds, et peut inclure un ligand co-cristallisé, des molécules d'eau, des ions métalliques, et des cofacteurs. Certaines structures sont multimériques, ce qui peut nécessiter leur réduction à une seule unité, et elles peuvent éventuellement manquer d'informations sur les connectivités, qui doivent être attribuées, ainsi que l'ordre des liaisons et les charges formelles

Tableau.06. donné cristallographique de l'antioxydant enzyme

Code PDB	Classification	Résolution	Nom de l'enzyme	Ligand
1HD2	Antioxydant enzyme	1.5 Å	Human peroxiredoxin 5	BEZ : BENZOIC ACID C7 H6 O2 WPYMKLBDIGXBTP- UHFFFAOYSA-N

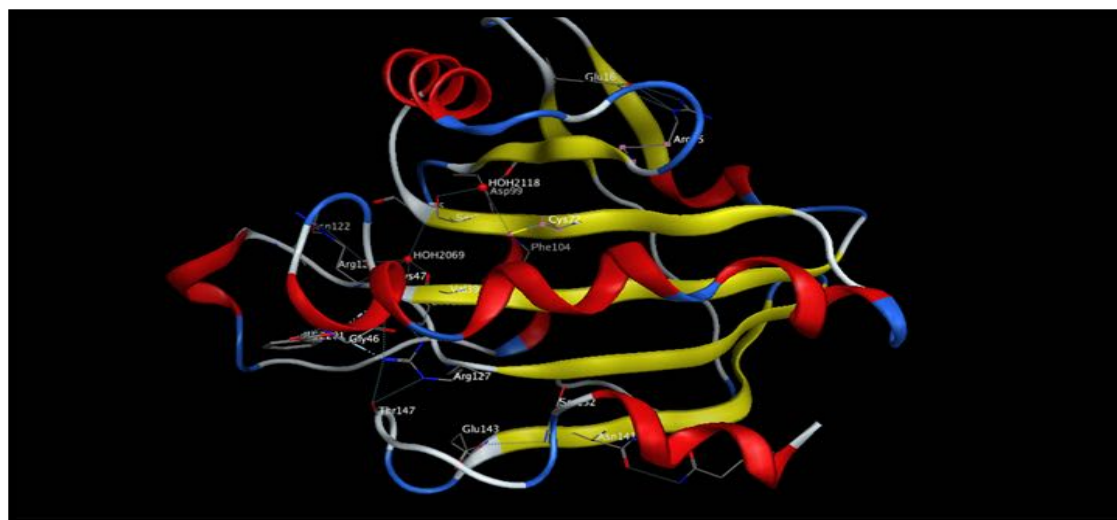


Figure.34. Antioxydant enzyme code d'accès 1HD2

II-5- préparation du ligand

Les molécules sont obtenues d'après l'article (Mezni et al., 2019 ; Dhifi et al., 2013 ; Aydi et al., 2020) est téléchargé à partir de site Pubchem (<https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>). Dans notre étude nous avons focalisée sur les composés majeurs des huiles végétales de *pistacia lentiscus*.

Tableau.07. les structures des composées et leurs code téléchargée sur Pubchem

Code de pubchem	Composées	Masse g/mol	Code de pubchem	Composées	Masse g/mol
CID: 14985	Alpha tocopherol	430.7 g/mol	CID: 92729	Gamma tocopherol	416.7 g/mol

Test de fiabilité du MOE

Pour tester la capacité de MOE à prédire correctement les modes de liaison pour la Human peroxiredoxin 5, un *cross-docking* a été réalisé en amarrant le ligand cocrystallisé et en calculant le RMSD de la meilleure pose du ligand avec son mode de liaison cristallographique

Résultats et discussion

1-La fiabilité de programme Moe

Plusieurs techniques sont utilisées pour évaluer les performances des différents algorithmes de docking. La prédiction du mode d'interaction consiste à déterminer le positionnement correct du ligand par rapport à son récepteur. La capacité d'un programme à réussir ce travail est habituellement jugée au moyen de la déviation quadratique moyenne ou RMSD (root-mean-square deviation) du modèle conçu par le logiciel vis-à-vis de la structure du ligand de référence (ligand cocrystallisé). Le limite admis est une différence maximum de 2 angströms, au-delà de laquelle la prédiction est considérée comme non adéquate (Vieth *et al.*, 1998).

Le tableau montre que la valeur d'RMSD est conforme qui démontre que tout programme de docking n'est performant que lorsque le RMSD est inférieur ou égale à 2 Å.

Tableau.08.valeurs de RMSD avec leur score

Protéine	Code PDB	ligand	Score	RMSD(Å)
Human peroxiredoxin 5	1HD2	BEZ	-4.7144	0.3976

3-L'analyse visuelle

L'analyse visuelle est une étape importante pour confirmer les résultats du calcul de RMSD. elle permet de déterminer si un ligand simulé se superpose avec le ligand co-cristallisé.

La visualisation des résultats du docking moléculaire réalisée avec la Human peroxiredoxin 5 montre que le modèle du ligand simulé par MOE est correctement placé dans le site actif de la protéine il présente une conformation spatiale parfaitement superposable (fig. 36.)

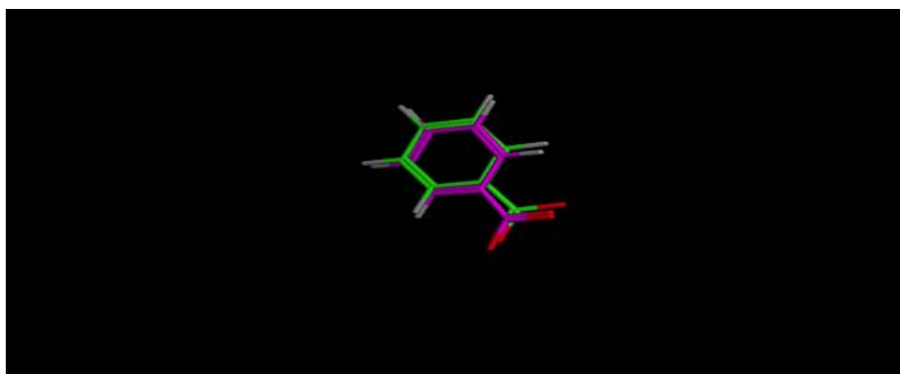


Figure.36. : Superposition de la géométrie des ligands obtenu par cristallographie (coloré en vert) et celle calculée par docking moléculaire avec MOE (coloré en violette).

Remarque

A la lumière des résultats obtenus avec le calcul de RMSD et l'analyse visuelle, nous pouvons conclure que le programme MOE est hautement performant qu'on peut l'utiliser sans trop risque d'erreurs, pour générer par simulation *in silico* de complexe.

Les interactions électrostatiques :

Certains acides aminés peuvent être chargés positivement ou négativement ce qui donne lieu à des phénomènes électrostatiques qui favorisent la formation d'un complexe protéique spécifique .

A pH physiologique les résidus chargés positivement (couleur bleu) sont les acides aminés basiques à l'extrémité N-terminal de la chaîne polypeptidique, les résidus chargés négativement (couleur rouge) sont les acides aminés acides à l'extrémité C-terminal et les résidus neutres (couleur blanc) sont les acides aminés neutres.

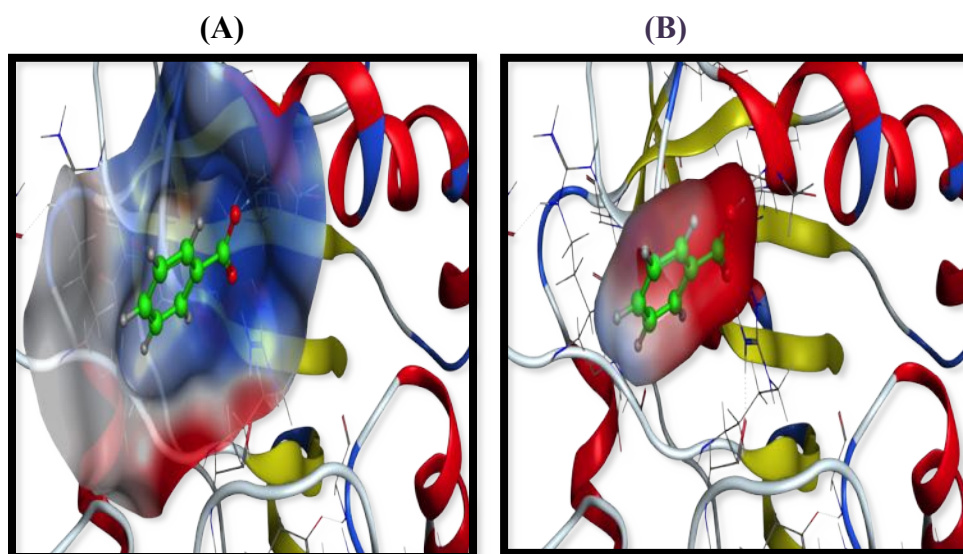


Figure .37. Représentation graphique en mode surface des interactions électrostatiques du site actif (A) et du ligand (B) avec BEZ.

La figure 37 montre que le récepteur de la **Human PEREXIREDOXINE 5** et leur ligand (BEZ) présentaient une forte interaction électrostatique (site actif basique et ligand acide).

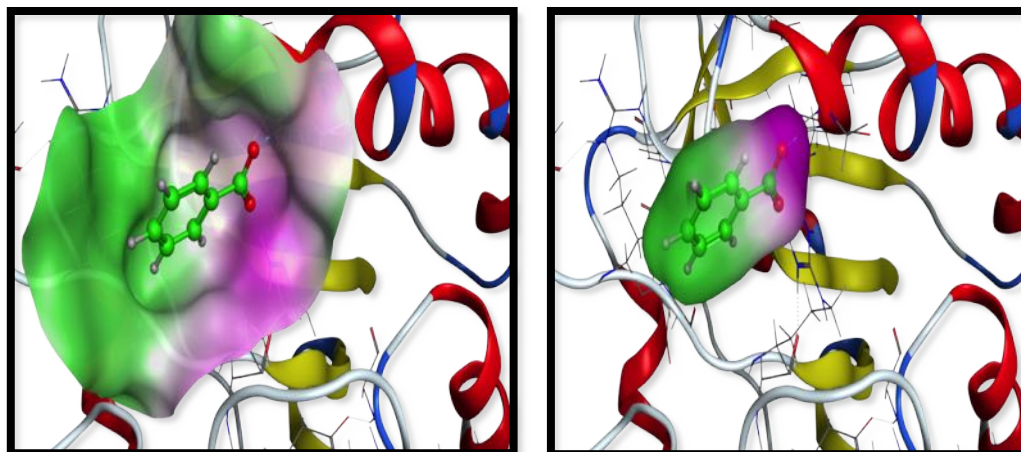


Figure 39 : Représentation graphique en mode surface des interactions hydrophobes du site actif (A) et du ligand (B) avec BEZ.

4-les résultats de docking moléculaire d'alpha et gamma tocophérol de l'huile végétale de *pistacia lentiscus* avec la human Peroxiredoxin 5 (1HD2)

Tableau .09.les résultats de bilan énergétique d'alpha et gamma tocophérol avec l'antioxydant enzyme

Les composants	Code	S
Alpha tocopherol	CID: 14985	-5.3156
Gamma tocophérol	CID: 92729	-5.1149

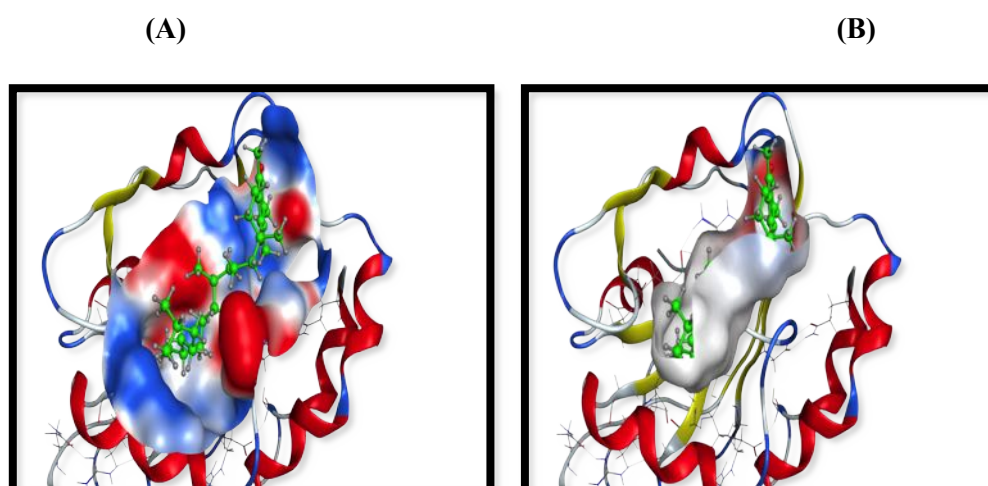


Figure 40: Représentation graphique en mode surface des interactions électrostatiques du site actif (A) et du ligand (B) avec alpha tocopherol

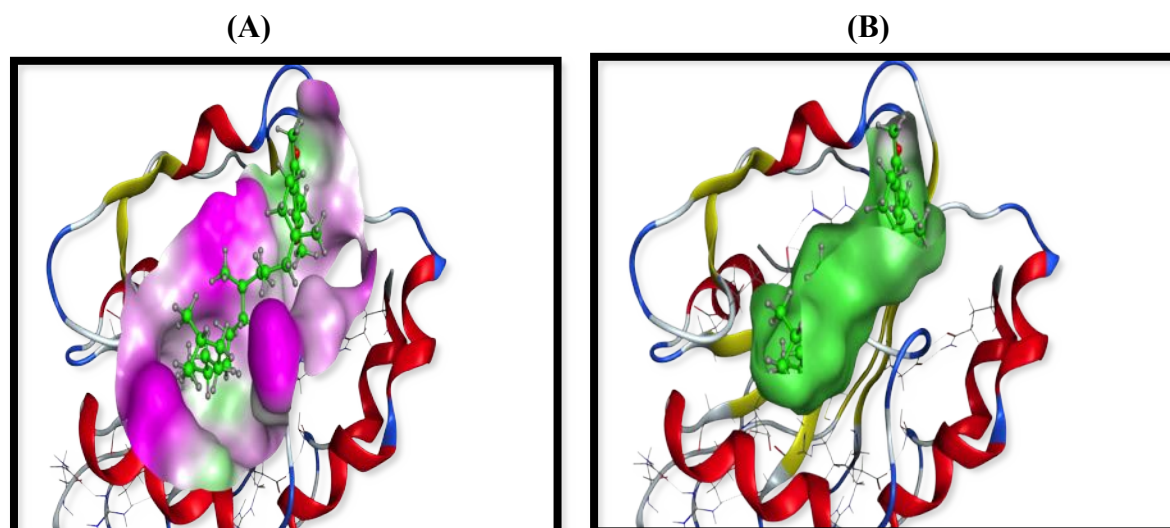


Figure 41 : Représentation graphique en mode surface des interactions hydrophobes du site actif (A) et du ligand (B) avec alpha tocopherol.

Figure 40: Montre que le récepteur de la PEREXIREDOXINE 5 et le ligand (**Alpha tocopherole**) dans le "patch Hydrophobe" et "patch Hydrophile" ; ont observent la plupart des régions de récepteur sont de couleur **violette** c'est-à-dire possède des atomes hydrophiles et certains région de couleur **vert** c'est-à-dire possède des atomes lipophile par contre la plupart des régions de ligand sont de couleur verte c'est-à-dire possède des atomes lipophile (hydrophobe)

Discussion

Ces résultats montrent que alpha et gamma tocophérols présente un meilleur bilan énergétique que le ligand BEZ, nous avons relevé le meilleur score pour alpha et gamma tocophérols c'est-à-dire correspond aux meilleures interactions entre le ligand et le site actif de l'enzyme afin de trouver sa conformation énergétique la plus stable donc une meilleure interaction

D'après l'étude de (**Djedaie, 2016**) qui montre la richesse de fruit de *pistacia lentiscus* en protéines (10,95%), en cellulose (22,70%), et en minéraux principalement Na ($92\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ Ms) et Mn ($30,5\mu\text{g}\cdot\text{g}^{-1}$ Ms) de mem et et éclairé que les fruits de PL présente une forte teneur en polyphénols (154,34mg EAG) en flavonoïdes (75,2mg Ecat. g^{-1} Ms) en tanins (51,5mg Ecat g^{-1} Ms) et en vitamines E (6,6%).

Selon (**Mezni *et al.*, 2019**) qui évaluent la quantité de tocophérols, caroténoïdes et triglycérides dans l'huile végétale extraite de PL par HPLC, leurs résultats représentent la présence de deux isomères de α et γ tocophérols par ordre de concentration 119 mg et 23 mg dans chaque Kg de l'huile végétale ; cela reflète l'importante activité antioxydante et la qualité nutritionnelle de ce produit naturel.

Testé scientifiquement par **Dhifi *et al.* (2013)** qui s'intéresse à l'étude de l'huile végétale extraite des graines mûres de PL, montre que ces derniers contiennent 8111,137 mg de tocophérol/Kg de l'huile ; ainsi α -tocophérol qui a la plus haute activité antioxydante représente 97% des tocophérols entiers de l'huile de lentisque.

D'autre part **Daoued *et al.*, (2016)** ont montré que les tocophérols des huiles fixes de PL jouent un rôle dans la protection des acides gras polyinsaturés par la peroxydation ; il est révélé que le meilleur tocophérol est le γ tocophérol suivi par l' α tocophérol (111,07 et 38,37 mg/100g de l'huile) respectivement ce qui montre que l' α et le γ tocophérol sont considérés comme les meilleurs tocophérols des huiles végétales de PL.

(Bouyahya *et al.*, 2017), montre que l'huile végétale avait une activité antioxydante plus élevée ($IC_{50}=37,38\mu\text{g/ml}$) que l'acide ascorbique ($IC_{50}=27,2038\mu\text{g/ml}$), donc l'huile fixe de PL est une source d'antioxydant naturel.

Les tocophérols sont présents dans les huiles végétales en quantité non négligeable, sous leurs différentes formes isomériques α , β , γ , δ , les formes α , γ étant les plus fréquentes (α -tocophérol 26-27mg/100g de l'huile de colza (**Dolde *et al.*, 1999**))

En effet, la forme α tocophérol présente l'activité vitaminique la plus importante tandis que l'isomère γ tocophérol est plus efficace comme antioxydant, l'isomère γ économise l'oxygène de la respiration cellulaire, protège les substances oxydables. De plus, il intervient dans le métabolisme des graisses en empêchant la dégradation des acides gras (**Dreyer David *et al.*, 1967 ; Meier *et al.*, 1962**).

Conclusion finale de comparaison expérimentales et in silico

Ces résultats testés scientifiquement par expérimentation sont en accord avec notre étude qui est effectuée par le docking moléculaire qui donne des résultats de score d'énergie considérable de α et γ tocophérols d'ordre (-5.3156, -5.1149) respectivement ; cela confirme que l'huile

végétale de PL présente une bonne source de vitamine E qui participe dans la stabilisation de l'oxydation .

Finalement la synergie entre l'approche théorique (in silico) et expérimentales est essentielle pour l'évaluation optimale des connaissances en biologie .

Conclusion

Conclusion

Conclusion

Actuellement les substances bioactifs des plantes aromatiques connaissent un intérêt croissant dans le domaine thérapeutique et pharmaceutique.

Afin de valoriser et exploiter le patrimoine végétal, La plante *PistaciaLentiscus L* a été choisie pour cette étude sur la base de leurs richesses en métabolite secondaire à visée thérapeutique et dans le cadre de découvrir des nouveaux antioxydants naturels de *PistacialentiscusL*.

Depuis l'antiquité, les parties aérienne de *PistaciaLentiscusL* sont largement utilisée en médecine traditionnelle dans le traitement de divers maladies tel que : l'eczéma , les infections buccales , diarrhées , lithiases rénales , jaunisse , maux de tête , l'ulcère , maux d'estomac ,l'asthme et les problèmes respiratoires .

Les études phytochimiques des extraits des feuilles, fruits,résine de pistachier lentisque met en évidence la présence des composées phénoliques , des flavonoïdes, des tanins qui sont largement connue par leurs effets antioxydant ,anti-inflammatoire ,anti cancéreuse ,anti virale ,anti hypertensive ,et antimicrobienne

le doking moléculaire fait partie des programmes de modélisation des interactions moléculaires . Les scores d'énergie de ce doking est comparé aux études qui consiste à l'identification et quantification des composants à pouvoir antioxydant des huiles végétale où nous avons trouvés une meilleure score d'énergie d'alpha et gamma d'ordre (-5.1066 ; -5.2438),ce qui montre un potentiel antioxydant considérable de ces composants

On peut conclure que les efforts de collaboration future entre différentes équipe bio informaticiens et biochimistes seront essentiels dans les stratégies de découvertes de nouvelle cible aux médicaments antioxydants.

En fin, on peut conclure que les principes actifs et ces composants de *PistaciaL* confirme un potentiel antioxydant naturels considérable sachant que les antioxydants sembleraient de manière significative à la prévention des maladies, la neutralisation des radicaux libres, le développement des nouveaux médicaments .

A

- Aazza, S.,** Lyoussi, B., Miguel, M.G., (2011). Antioxidant and antiacetylcholinesterase activities of some commercial essential oils and their major compounds molecules 16,7672-7690.
- Abdelwahed, A.,** Bouhlel, I., Skamdrani, I., Valenti, K., Kadri, M., Guirand, P., Steiman, R., Mariotte, A.M., Gherdia, K., Laporte, F., Dijoux, F., Ranca, M.G., and ChekirGhedira, L. (2007). Study of antimutagenic and antioxidant activities 1, 2, 3, 4, 6- pentagalloylglucose from *PistaciaLentiscus* confirmation by microarray expression profiling. *Chem. Biol. Inter.* 165:1-13.
- Abreu I.A.** and Cabelli D.E. (2010) Superoxide dismutases-a review of the et al associated mechanistic variations. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1804, 263-274.
- Adom KK** ,Liu RH.2002.Antioxidant activity of grains.*J.Agric food Chem.*,50(21):6182-6187.
- Aguilera-Carbo A,** Augur C, Prado-Barragan L A, Favela-Torres E, Aguilar C N (2008) Microbial production of ellagic acid and biodégradation of ellagitannins, *Applied Microbiology and Biotechnology*, 78, 189-199.
- Ait Said S.** (2011). Stratégie adaptative de deux espèces du genre *Pistacia* (*P. lentiscus* L. ETP. *atlantica* Desf.) aux conditions d'altitude, des alinités et d'aridités: approche morpho-anatomique, phytochimique et ecophysiologique. P15.
- Akbas SH,** Yegin A, Ozben T.(2005) Effect of pentylenetetrazol-induced epileptic seizure on the antioxidant enzyme activities, glutathione and lipid peroxidation levels in rat erythrocytes and liver tissues. *Clin Biochem*; 38(11): 1009-14.
- AL-Saghir,** M. G., Porter, D.M. (2012) Taxonomic Revision of the Genus *Pistacia* L.(Anacardiaceae). *American Journal of Plant Sciences*. 3, 12-32.
- Al-Said, M. S.,** Ageel, A. M., Parmar, N. S., Tariq, M. (1986). Evaluation of mastic, a crude drug obtained from *Pistacialentiscus* for gastric and duodenal anti-ulcer activity. *Journal of Ethnopharmacology*. 15: 271-278.
- Álvarez, R;** Encina, A & Hidalgo, N Pérez. (2009). Histological aspects of three *Pistaciaterebinthus* galls induced by three different aphids: *Paraletuscimiciformis*, *Fordamarginata* and *Fordaformicaria*. *Plant Science*, 176(2), 303-314.
- Amessis-Ouchemoukh,N.,** Madani, K., Falé, P.L., Serralheiro, M.L., Araujo, M.E.M., (2014). Antioxidant capacity and phenolic contents of some Mediterranean medicinal plants and their potential role in the inhibition of cyclooxygenase-1 and acetylcholinesterase activities .*Ind.Crops prod.*53,6-15.

Les références bibliographiques

Amhamdi, H., Aouinti, F., Wathelet, J.P., Elbachiri A. (2009) Chemical Composition of the Essential Oil of *Pistacia lentiscus* L. from Eastern Morocco. *Rec. Nat. Prod.* 3,(2) : 90- 95.

Anton R., Lobstein A., (2005). *Plantes aromatiques. Epices, aromates, Condiments et huile essentielle.* Tec&Doc, Paris, 522.

Arab, K., Bouchenak, O., Yahiaoui, K. (2014). Phytochemical study and evaluation of the antimicrobial and antioxidant activity of essential oils and phenolic compounds of *Pistacialentiscus* L. *Journal of Fundamental and Applied Sciences*, vol. 6, pp. 79-93.

Arif, T., Bhosale, J.D., Kumar, N., Mandal, T. K., Bendre, R. S., Lavekar, S., Dabur, R. (2009). Natural products-antifungal agents derived from plants. *Journal of Asian Natural Product Research*, vol. 11, pp. 626 – 638.

Assimopoulou, A.N., Papageorgiou, V.P. (2005) b. GC-MS analysis of penta- and tetracyclic triterpenes from resins of *Pistacia* species. Part II. *Pistaciaterebinthus* var. *Chia*. *Biomedical Chromatography*. 19: 586–605.

Atmani, D., Chaher, N., Berboucha, M., Ayouni, K., Lounis, H., Boudaoud, H., Debbache, N., Atmani, D. (2011). Antioxidant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. *Food Chemistry*. 112: 303-309.

B

B. Meyer-Warnod, (1984), *Perfumer and Flavorist Natural essential oils : extraction processes and applications to some major oils.* , 9, 93-103.

Bachrouch, O., Mediouni Ben Jemâa, J., AidiWaness, W., Taloud, T., Marzouk, B.M., (2010). Composition and insecticidal activity of essential oil from *Pistacialentiscus* L. against *Ectomyelois ceratoniae* Zeller and *Ephestiakuuehniella* Zeller (Lepidoptera: Pyralidae). *J. Stored. Prod. Res.* 46: 242-247.

Badiage, M. (2011). *Etude entobotanique, phytochimique et activités biologiques de Nauclea Latifolia Smith une plante médicinale africaine récoltée au Mali* Université Blaise Pascal de Clermont-Ferrand. 184.

Balan, K.V., Demetzos, C., Prince, J., Dimas, K., Cladaras, M., Han, Z., Wyche, J.H., Pantazis, P., (2005). Induction of apoptosis in human colon cancer HCT116 cells treated with an extract of the plant product. *Chios mastic gum. In Vivo* 19, 93-102.

Balan, K.V., Prince, J., Han, Z., Dimas, K., Cladaras, M., Wyche, G.H., Sitaras, N.M., Pantazis, P., (2007). Antiproliferative activity and induction of apoptosis in human colon cancer cells treated in vitro with constituents of a product derived from *Pistacialentiscus* L. var. *Chia*. *Phytomedicine* 14, 263-172.

Les références bibliographiques

- Bardeau F.** (2009). Découvrir les bienfaits et les vertus d'une médecine ancestrale. Edit. Fermand Lanore, 315p
- Barra, A.,** Coroneo, V., Dessi, S., Cabras, P., Angioni, A.(2007). Characterization of the volatile constituents in the essential oil of *Pistacialentiscus* L. from different origins and its antifungal and antioxidant activity,” *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 55: 7093-7098.
- Bartosz G.** (2003).Generation of reactive oxygen species in biological systems.commentstoxcol:9:5-21.
- Bechlem.h.**(2018). Etude Phytochimique et Biologique de Deux Plantes Médicinales Algériennes. UNIVERSITE DES FRERES MENTOURI-CONSTANTINE. Thèse doctorat.242page.
- Belfadel F.Z.**(2009). Huile de fruits de *Pistacialentiscus*-Caractéristiques physicochimiques et effets biologiques. Mémoire présentée pour obtenir le diplôme de Magistère en chimie organique, Université Constantine 1, 2009, p 139.
- Bellakhdar J.** (1997). La pharmacopée marocaine traditionnelle, Médecine arabe ancienne et savoirs populaires. Ibis Press, Paris, p 764.
- Ben Douissa, F.,** Hayder, N., Chekir-Ghedira L., Mohamed Hammami, M., Ghedira, K., Mariotte, A.M., Dijoux-Franca, M.G.(2005). New study of the essential oil from leaves of *Pistacialentiscus* (Anacardiaceae) from Tunisia. *Flavour and Fragrance Journal*.20: 410-414
- Ben Khedir, S.,** Mzid, M., Bardaa, S., Moalla, D., Sahnoun, Z., Rebai, T.(2016).In vivo evaluation of the anti-inflammatory effect of *Pistacialentiscus* fruit oil and its effects on oxidative stress.Hindawi Publishing Corporation Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.1-12.
- Benamar, H.,** Rached, W., Derdour, A., Marouf A. (2010).Screening of Algerian medicinal plants for acetylcholinesterase inhibitory activity.*Journal of Biological Sciences*.10: 1- 9.
- Benhammou, N.,** Atik Bekkara, F., Kadifkova, P. (2007).Antiradical capacity of the phenolic compounds of *Pistacia lentiscus* L. and *Pistacia atlantica* Desf. *Advances in Food Sciences*, vol. 29, pp. 155-161.
- Benhammou, N.,** Bekkara, F.A and Panovska, T.K. (2008). Antioxidant and antimicrobial activities of the *Pistacialentiscus* and *Pistaciaatlantica* extracts atlantica extracts. *African J of Pharmacy nd Pharmacology*, 2(2): 22-28
- Bensaci.M ;** Mokhnache.H,2015. Evaluation de l'activité antioxydante et antibactérienne de l'huile fixe de *Pistacia lentiscus*. Université des Frères Mentouri Constantine.74page15.

Les références bibliographiques

Bensegueni A, Belkhiri A, Boulebda N, Keck G. (2007). Evaluation de l'activité cicatrisante d'un onguent traditionnel de la région de Constantine sur les plaies d'excision chez le rat. *Sciences & Technologie C – N°26*, p.83-87.

Blanc M., Moinard C. and Cynober L. (2005) "Monoxyde d'azote." Radicaux libres et stress oxydant. *Paris, Lavoisier*, pp: 25-43.

Boizot, N., Charpentier, J.-P. (2006). Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier. *Le Cahier des Techniques de l'INRA*, Numéro spécial 2006: Méthodes et outils pour l'observation et l'évaluation des milieux forestiers, prairiaux et aquatiques, 79-82.

Bors, W., Michel, C., and Stettmaier, K. (1997). Antioxidant effects of flavonoids. *British Library*, 6: 399-402.

Bossokpi, I.P.L. (2003). Etude des activités biologiques de fagara zanthoxyloides Lam (Rutaceae). Thèse doctorat, université de Bamako, p : 8-10.

Boubekri, Ch. (2014). Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de *Solanum melongena* par des techniques électrochimiques. Doctorat en sciences. Faculté des Sciences exactes, des sciences de la nature et de vie. Biskra. 210 pages

Boulebdia, N., Belkhiri, A., Belfadel, F.Z., Bensegueni, A., Bahri, L. (2009) Dermal wound healing effect of *Pistacia Lentiscus* fruits's fatty oil. *Pharmacognosy Research*, 1(2):66-71.

Boullard B. (2001). Dictionnaire des plantes médicinales du monde: Réalités et Croyance, Ed: Estem, p414, 415.

Bozorgi, M., Memariani, Z., Mobli, M., Surmaghi, M.H.S., Shams-Ardekani, M.R., Rahimi, R. (2013). Five *Pistacia* species (*P. vera*, *P. atlantica*, *P. terebinthus*, *P. khinjuk*, and *P. lentiscus*): A Review of their traditional uses, phytochemistry, and pharmacology. *The Scientific World Journal*. 2013: 33.

Bruneton, J. (1999). *Pharmacognosie, Phytochimie - Plantes médicinales - Techniques et documentations*, 3ème Edition, Lavoisier, 1120 pages.

Bruneton J (2008) *Pharmacognosie (4^e Éd.) Phytochimie - Plantes médicinales*, Tec and Doc, Lavoisier, Paris. 1269pp.

Bruneton J (2015) *Pharmacognosie (5^e Éd.) Phytochimie - Plantes médicinales*, Tec and Doc, Lavoisier, Paris. 1504pp.

Bruneton, J. (2009). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.)*. Lavoisier.

C

Camille Migdal, Mireille Serres, *Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant* (2011); 27 : 405-12.

Les références bibliographiques

Castañeda-Ovando A, Pacheco-Hernández M L, Páez-Hernández M E, Rodríguez J A, Galán- Vidal C A (2009) Chemical studies of anthocyanins: A review, *Food Chemistry*, 113, 859-871.

Chaher. N, (2006). Activités antioxydant et anti-radicalaire des extraits de deux plantes médicinales « *Pistacialentiscus* et *Fraxinusangustifolia* ». Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Magister En Biochimie et Biophysique moléculaire: Techniques d'Investigations Biophysiques, Université A.MIRA de Bejaia.

Chandrasekara A.,Shahidi F.2010.content of insoluble bound phenolics in millets and their contribution to antioxidant capacity.*J.Agric food Chem.*,58(11):6706-6714

Charpentier JP., et Boizot N.2006.Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier.Amélioration génétique et physiologie forestières.INRA.,P :79

Cheng, Z. H., Zhou, H. P., Yin, J. J., & Yu, L. L. (2007). Electron spin resonance estimation of hydroxyl radical scavenging capacity for lipophilic antioxidants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55(9), 3325-3333.

Cheurfa, M., & Allem, R. (2016). Évaluation de l'activité anti-oxydante de différents extraits des feuilles d'*Aloysia triphylla*. *Phytothérapie*, 14(3), 181-187.

Chong J., Poutaraud A .and Huguency P. (2009). Metabolism and roles of stilbenes in plants.*Plant Science*.177 : 143–155
Cosentino, F. LTF.(2002)Les mécanismes moléculaires de la dysfonction endothéliale dans le diabète, Journées de Diabétologie.

Chryssavgi, G., Vassiliki, P., Athanasios, M., Kibouris, T., Michael, K.(2008). Essential oil composition of *Pistacialentiscus* L. and *Myrtuscommunis* L.: Evaluation of antioxidant capacity of methanolic extracts. *Food Chemistry*. 107: 1120-1130.

Cotelle, N., Bernier, J-L., Catteau, J-P., Gaydou E., and Wallet, J .C. (1994). Activité biologique de 24 flavones : inhibition de la xantine oxydase et capture de radicaux libres. Edition INRA, p: 395-396.

D

Dapkevicius.,Venskutonis,R.,Van Beek,T.A.,Linssen,J.P.H.,(1998).antioxidant activity of extracts obtained by different isolation procedures from some aromatic herbs grown in Lithuania.*J.Sci.food Agric*.77.140-146.

Dave-Oomah. B. (2003). Bulletin IBP, numéro 1, Canada.

De Lanfranchi, F., BuiThi, M., Girard, M. (1999) La fabrication d'huile de lentisque (Listincu ou chessa) en Sardaigne. *Revue d'ethnobiologie*. 41, (2): 81-100.

Les références bibliographiques

- De Rijke E**, Out P, Niessen W M A, Ariese F, Gooijer C, Brinkman U A T (2006) Analytical separation and detection methods for flavonoids, *Journal of Chromatography A*, 1112, 31 – 63.
- Debydupont, G.**, Deby, C. and Lamy, M. (2002). Données actuelles sur la toxicité de l'oxygène : Current data on the toxicity of oxygen. *Réanimation*, 11(1), pp.28-39.
- Delattre, J.**, Beaudoux, J. L., & Bonnefont-Rousselot, D. (2005). Radicaux libres et stress oxydant (aspects biologiques et pathologiques). *Tac & doc*.
- Delille, L.** (2007). *Les plantes médicinales d'Algérie*. Berti. P: 147-148.
- Dellai, A.**, Souissi, H., Borgi, W., Bouraoui, A., Chouchane, N. 2013. Antiinflammatory and antiulcerogenic activities of *Pistacialentiscus L.* leaves extracts. *Industrial crops and products*. 49: 879 -882.
- Derwich E**, Manar A, Benziane Z, Boukir A. (2010). GC/MS Analysis and in vitro antibacterial activity of the essential oil isolated from leaf of pistacia lentiscus growing in Morocco. *World Applied Sciences Journal* 8(10), 1267-1276
- Dharmananda S.**(2003).Gallnuts and the uses of tannins in Chinese medicine
- Didry, N.**, Pinkas, M., & Torck, M. (1982). La composition chimique et l'activité antibactérienne des feuilles de diverses espèces de grindelia. *Pl. Med. Phytother*, 16, 7-15.
- Djedaia.S.**(2017). Etude physico-chimique et caractérisation du fruit de la plante lentisque (*Pistacia Lentiscus L.*). ; université Badji mokhtar-ANNABA.174page
- Djerrou, Z.** (2010). Effets de quelques molécules naturelles en médecine: Activité cicatrisante et innocuité de l'huile végétale de *Pistacialentiscus* Thèse de doctorat d'état en sciences vétérinaires.Université Constantine 1 , p. 03.
- Djerrou, Z.**, Hamdi-Pacha, Y., Belkhiri, A. M., Djaalab, H., Riachi, F., Serakta, M., Boukeloua, A., Maameri, Z., (2011). Evaluation of *Pistacialentiscus* fatty oil effects on glycemic index, liver functions and kidney functions on New Zealand rabbits. *Afr. J. Tradit. Complement. Altern. Med.* 8, 214-219.
- Dogan,Y.**, Baslar, S., Aydin,A. and Mert, A.H. (2003). A Study Of The Soil-Plant Interactions Of *PistaciaLentiscus L.* Distributed In The Western Anatolian Part Of Turkey. *Acta Bot. Croat.* 62 (2), 73–88.
- Draye, M.**,Estager, J. ,Malacria, M.,Goddard ,J.P.,Ollivier ,C. (2009) *Sonochimie Organique (K1250)*. Editions Techniques de l'Ingénieur, France.
- Drewnowski A.**,Gomez-Carneros C.2000.Bitter taste phytonutrients and the consumer:a review.*Am J of Clin Nute.*,72(6):1424-1435

Les références bibliographiques

E. Reverchon, I. De Marco, Supercritical fluid extraction and fractionation of natural matter, *The Journal of Supercritical Fluids* 38, 146–166, 2006.

Ece A, Gürkan F, Celik F, Boşnak M, Yel S, Balik H, Erel O. (2007). Paraoxonase, total antioxidant activity and peroxide levels in marasmic children: relationships with leptin. *Clin Biochem* ; 40(9-10) : 634-9.

Emna Chaabani. (2019). Eco-extraction et valorisation des métabolites primaires et secondaires des différentes parties de *Pistacia lentiscus*. Université d'Avignon; Université de Carthage (Tunisie), thèse doctorat. P 134.

Erel O. (2004). A novel automated method to measure total antioxidant response against potent free radical reactions. *Clin Biochem*,; 37(2) : 112-9.

F

Fabrocini V&C., (2007). Comment se soigner avec L'AROMATHERAPIE et guérir : agitation, anxiété, allergie, asthme, déprime, insomnie, lombalgie, mal de dos, migraines, palpitations, etc. Ed. devecchi, p. 4-17.

Fadi zakaria (2011) ,Le romarin *Rosmarinus officinalis* le bon procédé d'extraction Pour un effet thérapeutique optimal. thèse doctorat.

FAO. (1993) Codex alimentaire ; Graisse ; Huile et Derives, édition FAO, V08, pp 3-6. Feidemann J., 2005 .-World Spices Plants: Economic Usage, Botany, Taxonomy Springer Verlag, Berlin Heidelberg, European Union, p 196

Farid Chemat, Maryline Abert Vian et Giancarlo Cravorro. (2012), « Green Extraction of natural products : Concept and Principles ». In: *International journal of molecular science* 13.7. P8615-8627.

Favier A. (2003). Le stress oxydant. Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité Chimique*, ; 108-15.

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. Lausanne.

Foddai, M., Kasabri, V., Afifi, F. U., Azara, E., Petretto, G. L., Pintore, G., (2015). In vitro inhibitory effects of Sardinian *Pistacia lentiscus* L. and *Pistacia terebinthus* L. on metabolic enzymes Pancreatic lipase, α -amylase, and α -glucosidase. *Starch-Starke* 67, 204-212

Fogliani B (2002) De la connaissance physiologique des Cunoniaceae endémiques de la Nouvelle-Calédonie, à la recherche des caractéristiques physico-chimiques et biologiques de leurs substances bioactives d'intérêt. Thèse de Doctorat en physiologie végétale et phytochimie, pp 42-52.

Les références bibliographiques

Foti, M.C., Daquino, C., & Geraci, C. (2004). Electron- Transfer Reaction of Cinnamic Acids and Their Methyl Esters with the DPPH Radical assay, *The Journal of Organic Chemistry*, 69(7), 2309-2314.

Fusco D, Colloca G, Lo Monaco MR, Cesari M. (2007). Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clin Interv Aging* ; 2(3) : 377-87.

G

Gastaldo P. (1987). *Compendio della Flora Officinale Italiana*. Ed. Piccin: Padua, Italy,; 197.

Gastaldo P. *Compendio della Flora Officinale Italiana*. Ed. Piccin: Padua, Italy, (1987). 197.

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

Ghalem, B.R., Benhassaini, H. (2007) Etude des phytostérols et des acides gras de *Pistachia atlantica*. *Afrique Science*. 3(3) 405 – 412.

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

Glampedaki, P., Dutschk, V., (2014). Stability studies of cosmetic emulsions prepared from natural products such as wine, grape seed oil and mastic resin .colloids Surf.A physicochem.eng.Asp., 10.1016/J.colsurfa.2014.02.048

Guillouty. A. (2016). *Plantes médicinales et antioxydants*. thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. université Toulouse III Paul Sabatier. faculté des sciences pharmaceutiques. 102 page

Gramza, A., and Korczak, J. (2005). Tea constituents (*Camellia sinensis* L.) as antioxidants in lipid systems. *Food Science and Technology*, 16: 351-358.

Gülçin İ, Elias R, Gepdiremen A, et al (2007) A comparative study on the antioxidant activity of fringe tree (*Chionanthus virginicus* L.) extracts. *African Journal of Biotechnology*, 6(4): 410–8.

Gutteridge JM, Mitchell J. (1999). Redox imbalance in the critically ill. *Br Med Bull*, ; 55(1) :49-75.

H

Hale, A. L. (2003). Screening potato genotypes for antioxidant activity, identification of the responsible compounds, and differentiating Russet Norkotah strains using AFLP and microsatellite marker analysis. Texas A&M University,

Hans W. Koth. (2007). 1000 plantes aromatiques et médicinales. Ed: Terre. p 242.

Les références bibliographiques

Hayase, F., Kato, M., (1984). Antioxidant compounds of sweet potatoes, *J. Nutri. Sci, Vitaminol*, 30, 37 - 46.

Hayder, N., Ammar, R.B., Abdelwahed, A., Kilani, Soumaya., Mahmoud, Amor., Ben Chibani, Jemni, Mariotte, A. M., Ghedira, K., Dijoux-Franca, M.G., Chekir-Ghedira, L. 2005. Antibacterial and antimutagenicity of extracts and essential oil from (Tunisian) *Pistacialentiscus*. *Toxicological and Environmental Chemistry*. 87: 567-573.

Hennebelle, T., Sahpaz, S., Bailleul, F. (2004). Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothérapie*, 1: 3-6.

Heo HJ, Kim YJ, Chung D, Kim DO.(2007).Antioxidant Capacities of Individual and Combined Phenolics in a Model System. *Food Chem* ; 104(1) : 87-92.

Hepper F.N.-Pharao's Flowers. *The Botanical Treasures of Tutankhamun*, Ed. HSMO, Londres. 80 p.

Herzi nadjia .(2013), Extraction et purification des substances naturelles :comparaison de l'extraction au CO₂ supercritique et des technique conventionnelles.thèse de doctorat.

Hmimsa Y. (2004). L'agrobiodiversité dans les agrosystèmes traditionnels de montagnes: Cas du Rif marocain. Mémoire de troisième cycle, Université Abdelmalek Essaâdi, Faculté des Sciences, Tétouan, Maroc, p. 100.

Hoffmann, D. (2003). *Medical Herbalism : The Science and Practice of Herbal Medicine*. Edition Inner Traditions / Bear & Co., p 90.

I

Iauk L, Ragusa S, Rapisarda A, Franco S, Nicolosi VM (1996) In vitro antimicrobial activity of *Pistacialentiscus* L. extracts : Preliminary report. *Journal of Chemotherapy* 8(3): 207-209.

Inoue, T., Tsubaki, S., Ogawa, B., Onishi, K. etAzuma, J.I. (2010). Isolation of hesperidin from peels of thinned Citrus unshiu fruits by microwave-assisted extraction. *Food Chemistry*,123:542-547.

Iserin, P.(2001). *Larousse encyclopédie des plantes médicinales. Identification, Préparations, soins*. 2nd edition, Dorling Kindersiey Limited, Londres,

Ismail, A., Lamia, H., Mohsen, H., Samia, G., Bassem, J. (2013). Chemical composition and antifungal activity of three Anacardiaceae species grown in Tunisia. *Science International*. 1:148-154.

J

J. Bruneton, (1999).*Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, 3e édition revue, Paris.

Les références bibliographiques

Jawad, A. et Langrish, T.A.G. (2012). Optimisation of total phenolic acids extraction from mandarin peels using microwave energy: The importance of the Maillard reaction. *Journal of Food Engineering*, 109:162-174..

Jean Leybros et Pierre Frémeaux(1990).. « Extraction Solide-Liquide.Aspects Théoriques ».In :les techniques de l'ingénieur .

K

K.Dibert,E. Cros et J.Andrieu.(1989).« Solvent extraction of oil and Chlorogenic acid from green coffee Part I :Equilibrium Data ». In: Journal of Food Engineering 10.1,P.1-11.

K.V.Balan.J.Prince,Z.Han,K.Dimas,M.Cladaras,J.H.Wyche,N.M.Sitaras,P.Pantazis.(2003).Antiproliferative activity and induction of apoptosis in human colon cells treated in vitro with constituents of a product derived from Pistacia Lentiscus L.Var.chia.Phytomedicine.vol 14.page 263-272 .

Kähköen, M. P., Hopia, A. I., Vuorela, H. J., Rauha, J., Pihlaja, K., Kujala, T. S. and Heinonen, M. (1999). Antioxidant activity of plant extracts containing phenolic compounds. *J of Agricultural Food Chemistry*, 47: 3954-3962.

Karleskind A., 1992. -Manuel des Corps Gras, Tech. & Doc. Lavoisier, tome (I-II), p768, p1571.

Katayama T, Nagai I.(1960). Chemical significance of the volatile components of spices in the food preservative viewpoint. VI. Structure and antibacterial activity of terpene. *Bull. Jap. Soc. Sci. Fisher.* 26: 29-32.

Kim KH.,Tsao R.,Yang R.,Cui SW.2006.phenolic acid profiles and antioxidant activities of wheat bran extracts and the effect of hydrolysis conditions.*food chem.*,392(95):466-473

Kim N.S., Lee D.S.,(2002).*J. Chrom A.*, 982, 31.

Kiriamiti, K.H. (2003). Extraction de pyrèthrine par CO₂ liquide et supercritique, PhD Thesis, INP Toulouse.

Kivçak B, Akay S. (2005). Quantitative determination of α -tocopherol in Pistacia lentiscus, Pistacia lentiscus var. chia and Pistacia terebinthus by TLC-densitometry and colorimetry.*Fitoterapia* 76 62–66.

Klibert F, Boumendjel A, Khiari M, El Feki A, Abdennour C, Messarah M.(2016). Oxidative stress- related liver dysfunction by sodium arsenite: Alleviation by Pistacia lentiscus oil. *PharmBiol*; 54 (2):354-63.

Koehlin-Ramonatxo C. (2006). Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutr Clin Metab*; 20(4) : 165–77.

Les références bibliographiques

- Kokwaro J.O.** (1986). "Anacardiaceae. In: Poihili, R.M. (Editor). Flora of Tropical East Africa. Rotterdam (Netherlands). p 59.
- Koleva, I.I.,** Van Beek, T.A., Linssen, J.P.H., De Groot, A., & Evstatieva, L.N. (2001). Screening of plant extracts for antioxidant activity: a comparative study on three testing methods, *Phytochemical Analysis*, 13(1):8-17.
- Konkon N G.,** Simaga D and Adjoungova A. (2006). Etude phytochimique de mitragynainermis (willd.) o. ktze (rubiaceae), plante a feuille antidiabetique»,
- Kordali, S.,** Cakir, A., Zengin, H. et Duru, M.E. (2003). Antifungal activities of the leaves of three Pistacia species grown in Turkey. *Fitoterapia*, 74 :164–167.
- Koutsoudaki, C.,** Krsek, M., Rodger, A. (2005) Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil and the gum of Pistacia lentiscus var. Chia. *J Agric Food Chem*. 53,(20) :7681-7685.
- Kratchanova, M.,** Pavlova, E. et Panchev, I. (2004). The effect of microwave heating offresh orange peels on the fruit tissue and quality of extracted pectin. *Carbohydrates Polymers*, 56 :181-185. *PharmMédTradAfr*. Vol. 14 , pp 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. docteur du muséum national d'histoire naturelle. 348page.

L

- L. Gamiz-Gracia, M.D.** Luque de Castro, (2000) Continuous subcritical water extraction of medicinal plant essential oil: comparison with conventional techniques. *Talanta* 51 1179–1185,
- Larousse.** (2010). Le petit Larousse illustré: en couleurs (illustrée Ed.): Larousse, 1811p.
- Lizcano, L. J.,** Bakkali, F., Ruiz-Larrea, M. B. and Ruiz-Sanz, J. I. Antioxidant activity and polyphenol content of aqueous extracts from Colombian Amazonian plants with medicinal use. *Food Chemistry*, 119: 1566–1570.
- Le Floc'h, E.,** Schoenenberger, A., Nabil, A., Valdeyron, M.A., (1989). Biologie et écologie des principaux taxons. In essai de synthèse sur la végétation et la phytoécologie tunisienne. I. éléments de botanique et de phytoécologie. ouvrage collectif coordonné par A. Nabil, Fac. S.Ci. Tunis., Imprimere officielle de la république Tunisienne, Tunisia
- Leopoldini, M.,** Russo, N. et Toscano, M. (2011). The molecular basis of working mechanism of natural polyphenolic antioxidants. *Food Chemistry* 125(2): 288-306.

Les références bibliographiques

Ljubuncic, P., Song, H., Cogan, U., Azaizeh, H., Bomzon, A. (2005). The effects of aqueous extracts prepared from the leaves of *Pistacia lentiscus* in experimental liver disease. *J of Ethnopharmacology*, 100: 198–204.

Longo, L., Scardino, A., Vasapollo, G. (2007). Identification and quantification of anthocyanins in the berries of *Pistacia lentiscus* L., *Phillyrea latifolia* L. and *Rubia peregrina* L.. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 8: 360-364.

Lucchesi M.E., Décembre 2006. Extraction Sans Solvant Assistée par Micro-ondes Conception et Application à L'extraction des Huiles Essentielles Thèse de Doctorat, p. 16-59.

Luque de Castro. M.D, M.M. Jimenez-Carmona et V. FernandezPeerez; (1999); towards more rational techniques for the isolation of valuable essential oils from plants; *trends in analytical chemistry*, vol. 18, no. 11.

M

M.H. Eikani, F. Golmohammad, S. Rowshanzamir, Subcritical water extraction of essential oils from coriander seeds (*Coriandrum sativum* L.). *Journal of Food Engineering* 80, 735-740, 2007.

Maamri S. (2008). Etude de *pistacia atlantica* de deux régions de sud Algérie: dosage des lipides, dosage des polyphénols, essais antileishmaniens (Doctoral dissertation). 111 p

Macheix, J.J., Fleuriet, A., Jay-Allemand, C. (2005). Les composés phénoliques des végétaux. Un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Suisse : Lausanne ; Presses polytechniques et universitaires Romandes, pp. 4-5

Malu A., Bahra M. (1982). La biochimie, publications de l'Université de Damas. Syrie.
Medić-Šarić, M., Jasprica, I., Smolčić-Bubalo, A., Mornar, A. (2004). Optimization of chromatographic conditions in thin layer chromatography of flavonoids and phenolic acids. *Croatica Chemica ACTA, CCACAA*. 77 (1-2):361-366.

Mandal, V., Mohan, Y. et Hemalatha, S., (2007). Microwave assisted extraction An innovative and promising extraction tool for medicinal plant research. *Pharmacognosy Reviews*, 1 :7-18.

Marc, F., Davin, A., Deglene-benbrahim, L., Ferrand, C., Baccaunaud, M. and Fritsch, P. (2004). Méthodes d'évaluation du potentiel antioxydant dans les aliments. *médecine/sciences*, 20(4), pp.458-463.

Martini M. C., M. Seiller,(1999). Editions Tec & Doc, Editions médicales internationales Paris. Lavoisier, 563.

Mecherara,S.,Idjeri,F.extraction des huiles essentielles de trois espèces de *Pistacia* :*P. Lentiscus* L.,*P.terbenthus* L. et *P.Atlantica* DESF.et caractérisation par CPG,CPG-SM et

Les références bibliographiques

RMN C13,Alger,Université des sciences et de la technologie Houari Boumediene Alger (U.S.T.H.B).17-12-2007,201.

Medina-Navarro R, Durán-Reyes G, Díaz-Flores M, Vilar-Rojas C.(2010). Protein Antioxidant Response to the Stress and the Relationship between Molecular Structure and Antioxidant Function. PLoS ONE,; 5(1) : e8971.

Mehenni, C., Atmani-Kilani, D., Dumarçay, S., Perrin, D., Gérardin, P., Atmani, D.(2016). Hepatoprotective and antidiabetic effects of *Pistacialentiscus* leaf and fruit extracts.Journal of Food and Drug Analysis. 24: 653-669.

Messaoudia ,A.,kessbia.A.(2017) Etudes ethnobotanique, screening phytochimique et évaluation du pouvoir antimicrobien des polyphenols des grains de lentisque « *Pistacialentiscus L.*», universite M’hamed bougara de boumerdes, ,73

Mezni, F., Aouadhi, C., Khouja, M. L., Khaldi, A., Maaroufi, A. (2015). In vitro antimicrobial activity of *Pistacialentiscus L.* edible oil and phenolic extract. Natural Product Research. 29: 565-570.

Mezni,F.,Maaroufi,A.,Msallem,M.,Boussaid,M. ,Khouja,M.L.,Khald,A.,(2012).Fatty acid composition:antioxidant and antibacterial activities of pistacia Lentiscus Lfruits oils.J.Med.Plant.Res,6,5266-5271.

Mohamed bammou 1 , Amine daoudi 1 , Ikram slimani1 , Mariam najem1 , El Houssine Bouiamrine1 , Jamal ibijbijen 1 et Laila nassiri(2015) alorisation du lentisque «*Pistacia lentiscus L.*»: Étude ethnobotanique, Screening phytochimique et pouvoir antibactérien ;Journal of Applied Biosciences 86:7966– 7975

Mohammed Barbouchi ,Kaoutar Elamrani,Mostafa El Idrissi ,M’barek Choukrad.(2018). A comparative study on phytochemical screening, quantification ofphenolic contents and antioxidant properties of different solventextracts from various parts of*Pistacia lentiscusL.*journal of king saud university-science.302-306

Mohammed.Z.(2013)., Etude Phytochimique et Activités Biologiques de quelques Plantes médicinales de la Région Nord et Sud Ouest de l’Algérie.Université Abou Bekr Belkaid.Telemce,Alger. T h è s e d e D o c t o r a t e n B i o l o g i e.170page.

Mohammedi Z. (2006). Etude du pouvoir antimicrobien et antioxydant des huiles essentielles et flavonoïdes de quelques plantes de la région de Tlemcen. Mémoire de magistère, Univ. Tlemcen, 105p

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

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

Les références bibliographiques

More D and White J. (2005). Encyclopédie des Arbres plus de 1800 Espèces et Variétés du Monde, Flammarion, 18-24.

Moro - Buronzo A., (2008). Grand guide des huiles essentielles : Santé, Beauté, BienÊtre, HACHETTE pratique, p.14.

N

Nabors, Murray.(2008).Résumé de chapitre le monde des plantes.biologie végétale structures,fonctionnement,écologie et biothechnologie.France :1ère édition de Murray Nabors, ,614page.

Nadji Belkheiri.(2010),thèse de doctorat dérivés phénoliques a activités antiathérogènes ; l'Université Toulouse III - Paul Sabatier ;Université Paul Sabatier, U. F. R. Physique Chimie Automatique Laboratoire de Synthèse et Physico-Chimie de Molécules d'Intérêt Biologique.

Naouar, M. S., ZouitenMekki, L., Charfi, L., Boubaker, J., Filali, A., (2016).Preventive and curative effect of Pistacialentiscus oil in experimental colitis.Biomed.Pharmacother. 83, 577-583.

Novelli, G.P., J.(1997). *Physiol. Pharmacol*, 48, 517-527.

O

Oyenihi AB.,Brooks NL.,Oguntibeju OO.,Aboua G.(2014).Antioxidant antidiabetic agents and human health.chapitre antioxidant –Rich natural products and diabetes Mellitus.In tech,.10:5772-57192.

P

P.B. Gomes, V.G. Mata, A.E. Rodrigues, (2007).Production of rose geranium oil using supercritical fluid extraction, J. of Supercritical Fluids 41, 50–60.

P.Mengal, D. Behn, M. Bellido Gil, B. Monpon. (1993).VMHD : extraction d'huile essentielle par micro-ondes. Parfums, Cosmétiques, Aromes, 114, 66-67.

Paré. J.R.J et J.M.R. Bélanger, Proc.(1993).28th Microwave Power Symposium,International Microwave Power institute, Manassas, p. 62.

Perez-jime´ nez, J., Neveu, V., VOS, F. And Scalbert, A. (2010). Systematic Analysis of the Content of 502 Polyphenols in 452 Foods and Beverages: An Application of the PhenolExplorer Database. J. Agric. Food Chem., 58(8), pp.4959-4969.

Pierre M., Lis .M (2007) Secrets des plantes. Editions Artemis, Paris 1: 463.

Pietro monaco, romualdo caputo, giovanni palumbo and lorenzo mangoki.(1973). triterpenes from the galls of PistaciaLentiscus, Institute of Organic Chemistry, University of Naples, Italy, Vol. 12, pp. 2534 - 2537.

Les références bibliographiques

Pincemail, J., Degruene, F., Voussure, S., Malherbe, C., Paquot, N. & Defraigne, J.- O. (2007). Effet d'une alimentation riche en fruits et légumes sur les taux plasmatiques en antioxydants et des marqueurs des dommages oxydatifs. *Nutrition clinique et métabolisme* 21, 66–75

Polese, J-M. (2010). Arbres & Arbustes de Méditerranée. Ed: Edisud, p. 85.

Portes E. (2008). Synthèse et études de tétrahydrocurcuminoïdes: propriétés photochimiques et antioxydantes: applications à la préservation de matériaux d'origine naturelle (Doctoral dissertation, Bordeaux 1).

Proestos, C., Chorianopioulos, N., Nychas, G.J.E., Komaitis, M., (2005). RP-HPLC analysis of the phenolic compounds of plant extracts. Investigation of their antioxidant capacity and antimicrobial activity. *J. Agric. food Chem.* 53, 1190-1195.

Pryor, W. (2000). Vitamin E and heart disease : basic science to clinical intervention. *Free Radical Biology and Medicine*, 28(1), pp.141-164.

Psotová, J., Lasovsky, J., & Vicar, J. (2003). Metal-chelating properties, electrochemical behavior, scavenging and cytoprotective activities of six natural phenolics. *Biomed Pap Med Fac Univ Palacky Olomouc Czech Repub*, 147(2), 147-153.

Q

Quezel, P., Santa, S. (1963). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Tome II. Ed. C.N.R.S. Paris.

R

R.E., Ivankovic, S., Kezic, J., Razov, J. (2008). Potential mechanisms to increase shrub intake and performance of small ruminants in Mediterranean shrubby ecosystems. *Small Ruminant Research*, 74: 1–15.

Rahman K. Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging*, (2007) ; 2(2) : 219–36.

Rahman, I., Biswas, S.K., Kirkham, P.A. (2006). Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem Pharmacol*, 72: 1439-1452.

Rauf, A., Patel, S., Uddin, G., Siddiqui, Bina.S., Ahmad, B., Muhammad, N., Mabkhotg, Y., Ben Haddah, T. 2017. Phytochemical, ethnomedicinal uses and pharmacological profile of genus Pistacia. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 86: 393-404.

Ravn, H., Andary, C., Kovács, G., & Mølgaard, P. (1989). Caffeic acid esters as in vitro inhibitors of plant pathogenic bacteria and fungi. *Biochemical Systematics and Ecology*, 17(3), 175-184.

Remila, S., Atmani-Kilani, D., Delemasure, S., Connat, J.L., Azib, L., Richard, T., Atmani, D. (2015). Antioxidant, cytoprotective, anti-inflammatory and anticancer activities of

Les références bibliographiques

Pistacialentiscus (Anacardiaceae) leaf and fruit extracts. European Journal of Integrative Medicine. 7: 274-286.

Rezaire, A. (2012). Activité anti-oxydante, et caractérisation phénolique du fruit de palmier amazonien *Oenocarpus bataua* (patawa). Thèse de Doctorat.

Rice-Evans CA, Miler NJ, Bolwell PG, Bramley PM, Pridham JB. (1995) the relative antioxidant activities of plant-derived polyphenolic flavonoids. *freerad Res*:22375-83.

Rivera Nunez D. & Obôn de Castro G, (1991).- La guía de incafo de las plantas utiles y venenosas de la Peninsula Iberica y Baléares (excluidas medicinales). Incafo éd. Madrid. 1257 p.

Rogotic, J., Estell, R.E., Ivankovic, S., Kezic, J., Razov, J. (2008). Potential mechanisms to increase shrub intake and performance of small ruminants in Mediterranean shrubby ecosystems. *Small Ruminant Research*, 74: 1–15.

Rogotic, J., Estell Rivera Nunez D. & Obôn de Castro G, (1991).- La guía de incafo de las plantas utiles y venenosas de la Peninsula Iberica y Baléares (excluidas medicinales). Incafo éd. Madrid. 1257 p.

Romani, P., Pinelli, C., Galardi, N., Mulinacci, M and Tattini. (2002). Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of *Pistacia Lentiscus* L. *Phytochem Anal.* 13(2), 79-86.

S

Sahli, R. (2017). etude phytochimique de quelques plantes extremophiles tunisiennes et exploration de leurs activites biologiques., Université Lille 2 Ecole Doctorale Biologie Santé. 254 page

Sakagami, H., Kishino, K., Kobayashi, M., Hashimoto, K., Iida, S., Shimetani, A., Nakamura, Y., Takahashi, K., Ikarashi, T., Fukamachi, H., Satoh, K., Nakashima, H., Shimizu, T., Takeda, K., Watanabe, S., Nakamura, W. (2009). Selective antibacterial and apoptosis-modulating activities of mastic. *In Vivo.* 23: 215-224.

Šaponjac V T, Canadanovic-Brunet J, Cetkovic G, Djilas S (2016) Chapter 6: Detection of Bioactive Compounds in Plants and Food Products. In: Nedovic, Emerging and Traditional Technologies for Safe, Healthy and Quality Food. Food Engineering Series. Springer International Publishing, Switzerland

Scalbert, A., Morand, C., Manach, C., and Remesy, C. (2002). Absorption and metabolism of polyphenols in the gut and impact on health. *Biomed. Pharmacother.* 56:276-282.

Scheibmeir HD, Christensen K, Whitaker SH, Jegaethesan J, Clancy R, Pierce JD. (2005). A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses. *Intensive Crit Care Nurs*, ; 21(1) : 24-8.

Les références bibliographiques

- Scimeca D.**, (2007). Les plantes du bonheur, Ed. Alpen, p.12-17
- Sell, C.** (2003). A fragrant introduction to terpenoid chemistry The Royal Society of Chemistry. Thomas Graham House, Scientific Park, Milton Road, Cambridge, UK, 410
- Serdar Z**, Aslan K, Dirican M, Sarandöl E, Yeşilbursa D, Serdar A.(2006).Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease.Clin Biochem, ; 39(8) : 794-803.
- Serrano M**,Zapata PJ,Castillo S,Guillèn F,Martinez-Romero D,Valero D.(2010).antioxidant and nutritive constituents during sweet pepper development and ripening are enhanced by nitrophenolate treatments.food chemistry.,118(3):497-503
- Siddhuraju, P.** (2006). Antioxidant activity of polyphenolic compounds extracted from defatted raw and dry heated Tamarindusindica seed coat. LWT, 40: 982-990.
- Silanikove, N.**, Perevolotsky, A., & Provenza, F. D. (2001). Use of tannin-binding chemicals to assay for tannins and their negative postingestive effects in ruminants. *Animal Feed Science and Technology*, 91(1), 69-81.
- Skerget, M.**, Kotnik, P., Hadolin, M., RiznerHras, A., Simonic, M. and Knez, Z. (2005). Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. *Food Chemistry*, 89: 191-198.
- Sofowera A.** (2010) Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique. Karthala, Economie et Développement. Paris: 384.
- Soldermann,N.** juin (2002). « Etude et développement du processus Tandem réaction de Diels Alder/réarrangement de Irland-Claisen : Application à la synthèse de la Juvabione »,These de Doctorat. Université de Neuchâtel,.
- Souquet J M**, Labarbe B, Le Guerneve C, Cheynier V, Moutounet M (2000) Phenolic composition of grape stems, *Food Chem*, 48, 1076-1080.
- Stevenson, D.** And Hurst, R. (2007). Polyphenolic phytochemicals – just antioxidants or much more?. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 64(22), pp.2900-2916.
- Subramanian, S.**, Stacey, G. and Yu, O. Distinct, (2007). crucial roles of flavonoids during legume nodulation. *Trends of Plant Science*,vol. 12, pp. 282-285.

T

- Tomas-Barberan, F.A.**, and Clifford, M.N. (2000).Dietary hydroxybenzoic acid derivatives: nature,occurrence and dietary burden. *Journal of Science Food and Agriculture*, vol. 80, pp.1024-1032.
- Topçu, G.**, Ay, M., Bilici, A., Sarikurkcü, C., Oztürk, M., Ulubelen, A (2007). A new flavone from antioxidant extracts of Pistacia terebinthus. *Food Chemistry*, , vol. 103, pp. 816-822

Les références bibliographiques

Trablsi, H., Cherif, O.A., Sakouhi, F., Villeneuve, P., Renaud, J., Barouh, N., Boukhchina, S., M-ayer, P., (2012). total lipid content: fatty acids and 4-desmethylsterols accumulation in developing fruit of pistacia *Lentiscus L.* growing wild in Tunisia. *food chem.* 131, 434-440.

V

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

Vieth M., Hirst J.D., Dominy B.N., Daigler H., Brooks C.L., 1998. Assessing search strategies for flexible docking. *Journal of Computational Chemistry*, Vol. 19, No. 14, 1623-1631

W

Wainsten, J. (2009). Le Larousse Médical. Paris : Larousse.

Wang Z., Li L., Ding T., Zhou X., Wang L., H. Zhang, L. Liu, Y. Li, Z. Liu, Wang H., Zeng H., He H., (2006). *J. Chrom. A*, 1102.

Wang. W ; Wu. N., Zu. Y. G., Fu, Y. J., (2008). Antioxidative activity of *Rosmarinus officinalis L.* essential oil compared to its main components. *foodchem.* 108, 1019-1022.

West, C ; (2010). Caractérisation et classification de systèmes chromatographiques. Habilitation à Diriger des Recherches – Orléans : Université d'Orléans.

Wink ,M., (2003). Evaluation of secondary metabolites from an ecological and molecular phylogenetic perspective. *phytochemistry* 64(1), 3-19.

Wollgast J, Anklam E (2000) Review on polyphenols in *Theobroma cacao*: changes in composition during the manufacture of chocolate and methodology for identification and quantification, *Food Research International*, 33, 423-447.

X

Xavier fernandez (2012) ., Farid chemat, la chimie des huiles essentielles tradition et innovation 274p-79.

Xiuzhen H., Tao S., Hongxiang L. 2007. Dietary polyphenols and their biological significance. *International journal of molecular sciences.*, 8(9):950-988

Y

Yanishlieva N.V., Marinova E.M., Gordon M.H. & Raneva V.G., (1999). Antioxidant activity and mechanism of action of thymol and carvacrol in two lipid systems. *Food Chem.* 64: 59–66.

Yeoh, S., Shi, J. et Langrish, T.A.G. (2008). Comparisons between different techniques for water-based extraction of pectin from orange peels. *Desalination*, 218:229-237.

Z

Les références bibliographiques

Zem TL.,Fernondez ML.,2005.Cardioprotective effects of dietary polyphenols.the journal of nutrition.,135(10):2291-2294

Zohary M.,(1952). -A monographical study of the genus *Pistacia* . Palestine Journal of Botany Jrusalem, 5 : 187–228.

Les sites web consultés

<https://books.google.dz/books?id=ViEReDn39M0C&printsec=frontcover&dq=esp%C3%A8ce+m%C3%A9dicinales&hl=ar&sa=X&ved=0ahUKEwiCiN-ciobpAhV9AGMBHdXCAhwQ6AEIWDAF#v=onepage&q=esp%C3%A8ce%20m%C3%A9dicinales&f=false> [En ligne] consulté le 15 juin 2020

<https://medecine-integree.com/pistacia-lentiscus/>[En ligne] consulté le 05-juillet-2020

Centre national de la recherche scientifique. PubChem. [En ligne]. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/>. Consulté le [05-08-2020].

Protein Data Bank (PDB). Biological Macromolecular Resource. [En ligne] <http://www.pdb.org/pdb/home>. Consulté le [06-08-2020]