



République Algérienne Démocratique et Populaire Ministère de l'Enseignement
Supérieur et de la Recherche Scientifique Université Larbi Tébessi - Tébessa -



Faculté des Sciences Exactes et des Sciences de la Nature et de la vie

Département de Biologie appliquée

Mémoire

Présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

En : Sciences biologiques

Option : Toxicologie

Présenté par :

Melle. Alouti Nahla

M. Maamri Samir

M. Boumaraf Bader Eddine

Intitulé :

Utilisation et toxicité des molécules bioactives d'origine végétale

Devant les jury :

Dr. MENACER Fouad	MCA	Université de Tébessa	Président
Dr. GASMI Salim	MCB	Université de Tébessa	Rapporteur
Dr. Soltani nadjm edin	MCA	Université de Tébessa	Examineur

Date de soutenance : Le 12/06/2022

Année 2021/2022

Note /20

Remerciements

Nous tenons d'abord à remercier le tout puissant, notre DIEU, le clément et le miséricordieux, de nous avoir donné la clair voyance et la persévérance, pour mener à terme ce travail, prière et salut sur notre prophète MOHAMED.

Nous adressons nos plus sincères remerciements à notre Promoteur Dr. GASMI SALIM qui a bien voulu diriger ce travail et qui n'a cessé de nous orienter. Nous nous permettons de lui exprimer nos sincères remerciements pour sa disponibilité, ses précieux conseils qu'elle nous a prodigué et pour son aide durant toute la période d'élaboration de ce travail.

Profondément Merci.

Un grand remerciement aux honorables membres du jury : Mrs MENASER FOUAD d'avoir accepté la présidence du jury de notre Mémoire et Mrs. SOLTANI NADJEM EDDIN, d'avoir accepté d'être l'examinatrice de notre travail.

Nous remercions nos parents et tous nos frères et sœurs pour leur soutien, leur grande affection et les grands efforts pour nous aider à réaliser ce travail.



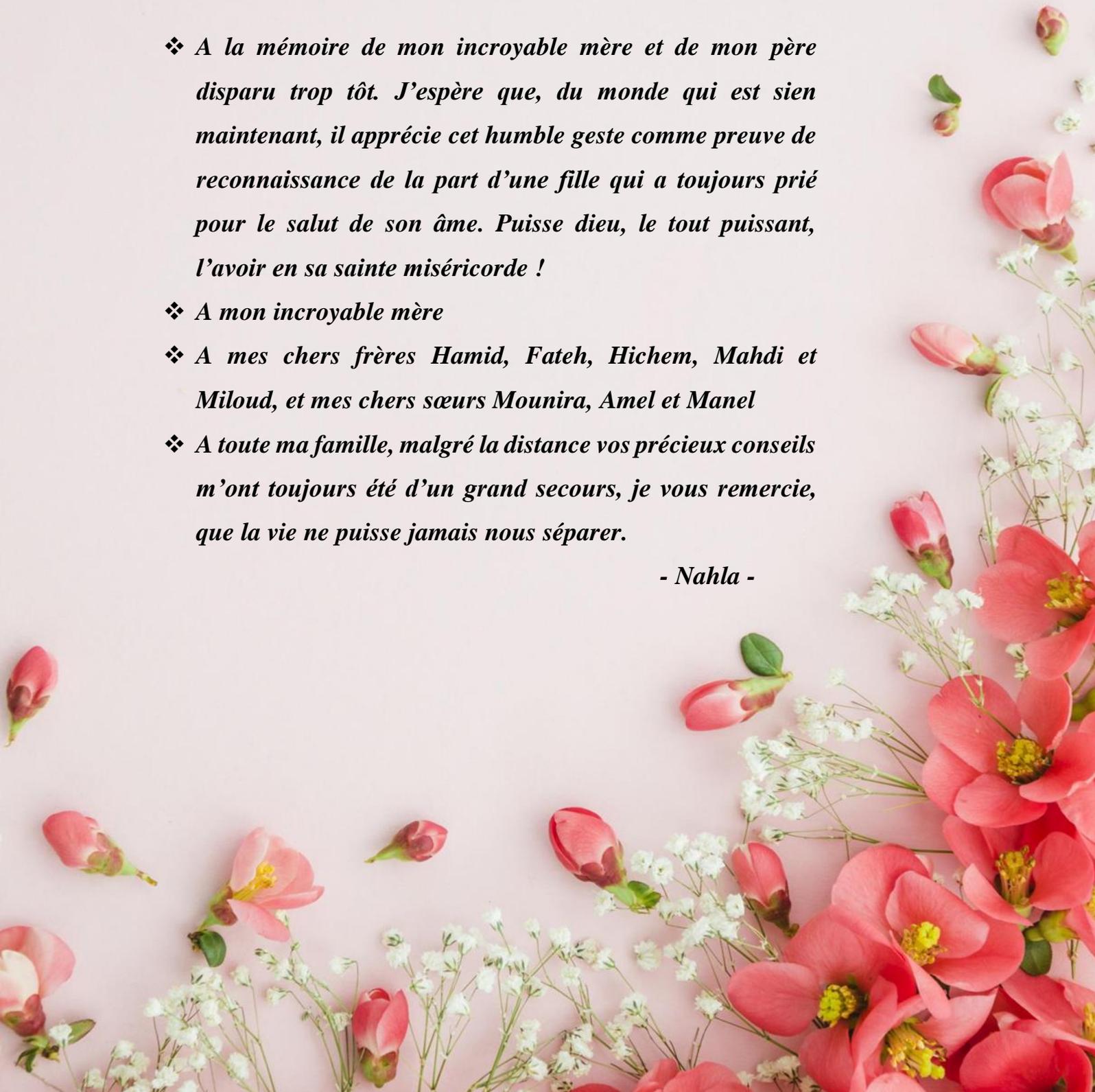
Dédicaces

Prière et bénédiction d'Allah sur le prophète Mohamed, paix et salut sur lui, le seau des prophètes, ainsi que ses compagnons, pour nous avoir apporté une religion comme l'Islam.

Je dédie ce modeste travail :

- ❖ A la mémoire de mon incroyable mère et de mon père disparu trop tôt. J'espère que, du monde qui est sien maintenant, il apprécie cet humble geste comme preuve de reconnaissance de la part d'une fille qui a toujours prié pour le salut de son âme. Puisse dieu, le tout puissant, l'avoir en sa sainte miséricorde !*
- ❖ A mon incroyable mère*
- ❖ A mes chers frères Hamid, Fateh, Hichem, Mahdi et Miloud, et mes chers sœurs Mounira, Amel et Manel*
- ❖ A toute ma famille, malgré la distance vos précieux conseils m'ont toujours été d'un grand secours, je vous remercie, que la vie ne puisse jamais nous séparer.*

- Nahla -

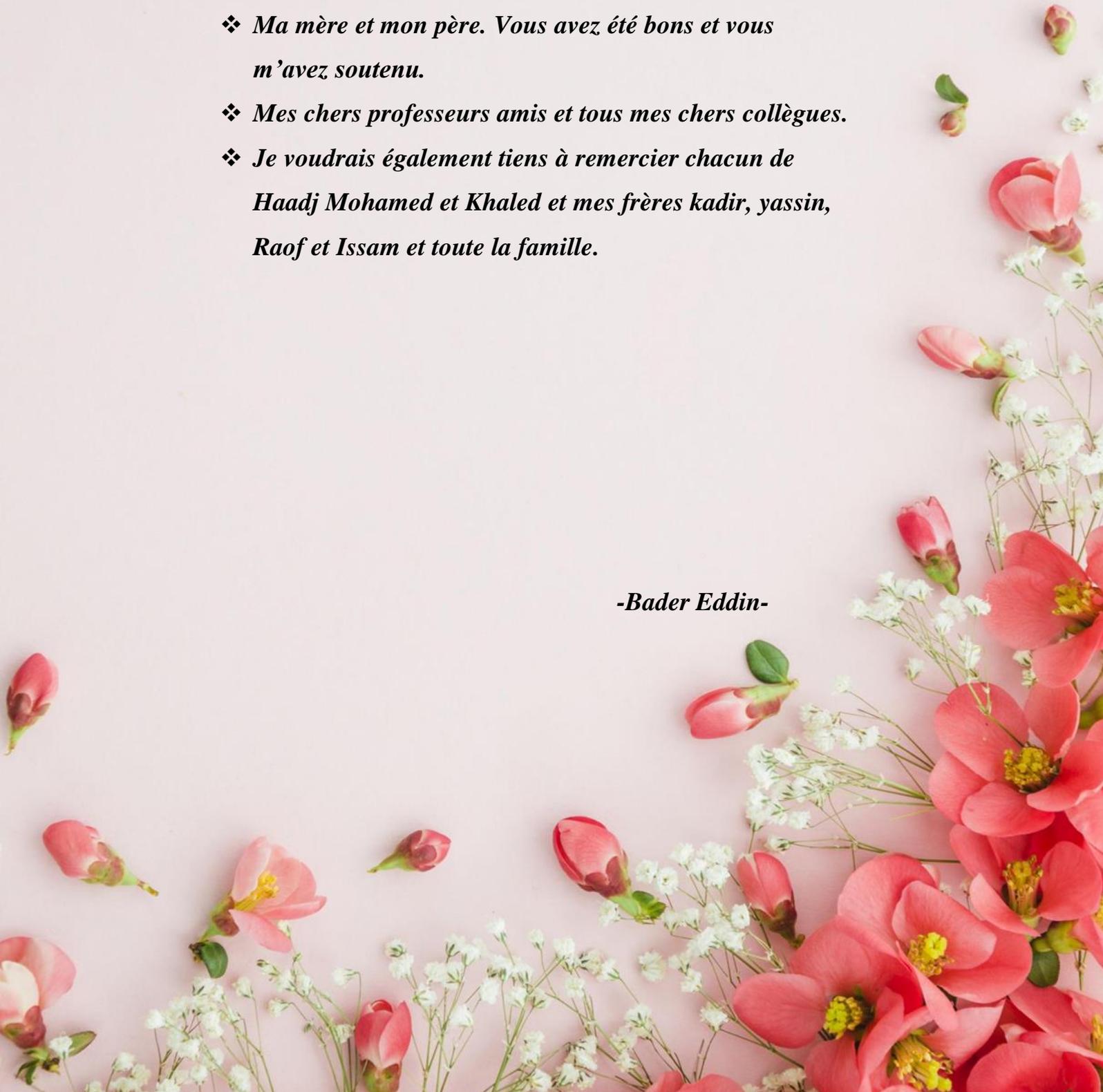


Dédicaces

*Dieu soit loué et merci à tous ceux qui m'ont soutenu dans
ma carrière d'étudiants, en particulier*

- ❖ Ma mère et mon père. Vous avez été bons et vous m'avez soutenu.*
- ❖ Mes chers professeurs amis et tous mes chers collègues.*
- ❖ Je voudrais également tiens à remercier chacun de Haadj Mohamed et Khaled et mes frères kadir, yassin, Raof et Issam et toute la famille.*

-Bader Eddin-

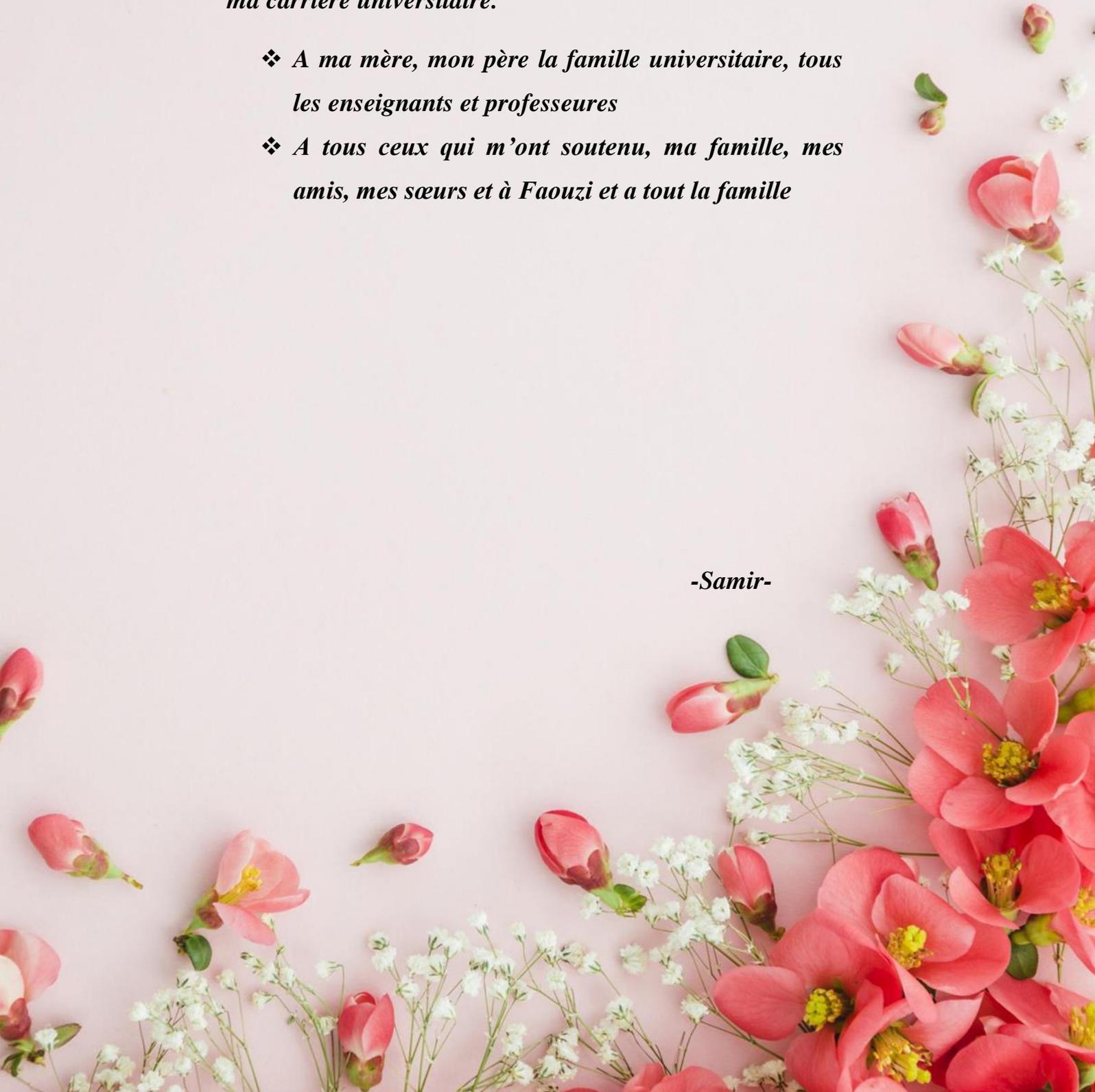


Dédicaces

Dédié à tous ceux qui m'ont appris une lettre au cours de ma carrière universitaire.

- ❖ A ma mère, mon père la famille universitaire, tous les enseignants et professeurs*
- ❖ A tous ceux qui m'ont soutenu, ma famille, mes amis, mes sœurs et à Faouzi et à tout la famille*

-Samir-

A decorative border of pink and white flowers, including large pink blossoms and clusters of small white baby's breath flowers, runs along the right and bottom edges of the page.

sommaire

Remercîment	
Dédicace	
Sommaire	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Liste des abréviations	
Résumé	
Introduction.....	01
Chapitre I : Généralité sur les molécules bioactives	
1. Définition.....	03
2. Historique.....	03
3. Origine des molécules bioactives.....	04
3.1. Origine animale.....	04
3.2. Origine végétale.....	05
3.3. Origine microbienne.....	06
4. Chimie des produit naturels.....	06
5. Utilisation des molécules bioactives	08
5.1. Coté commercial	08
5.2. Coté médicale.....	09
5.3. Coté cosmétique.....	10
Chapitre II : Molécule bioactive d'origine végétale	
1. Le rôle	11
2. Généralité sur les métabolite secondaire	15
2.1. Composée phénolique.....	16
2.1.1. Définition des polyphénols.....	16
2.1.2. Classification des polyphénols.....	16
2.1.2.1. Acide phénoliques.....	17

2.1.2.2. Flavonoïdes	18
a. Flavonols.....	19
b. Flavones.....	20
c. Flavan-3-ols.....	20
d. Anthocyanes.....	21
➤ Propriétés biologique des anthocyanes	21
e. Propriétés biologiques des flavonoïdes.....	22
2.1.2.3. Alcools phénoliques.....	22
2.1.2.4. Stilbénes.....	22
2.1.2.5. Lignanes.....	23
2.1.2.6. Tanins.....	23
a. Tanins hydrolysables.....	24
b. Tanins condensés.....	24
c. Propriétés biologiques des tanins.....	24
2.1.3. Propriétés biologique et thérapeutiques des polyphénols.....	25
2.1.4. principales potentialités biologiques des composée phénoliques.....	26
a. Activité antioxydant.....	26
b. Activité antimicrobienne.....	26
c. Activité antivirale.....	27
d. Activité anti-inflammatoire.....	27
e. Activité anticancéreuse.....	27
f. Activité photoprotective.....	27
g. Activité insecticide	28
h. Autre activité insecticide	28
2.2. Alcaloïdes :.....	28
➤ Propriétés biologique des alcaloïdes	29
2.3. Terpènes (Huiles essentielles).....	29
➤ Propriétés biologique de HE.....	31
3. Mécanisme d'action des antioxydants.....	31
4. Les techniques d'extraction des molécules bioactives.....	33
4.1. Les techniques conventionnelles d'extraction des molécules bioactives	33
a. Distillation.....	33
b. Décoction.....	33

c. Infusion.....	33
d. Macération.....	34
e. Extraction par soxhlet.....	34
f. Extraction par méthode conventionnelle successives	35
4.2. Techniques vertes d'extraction des molécule bioactives.....	35
a. Extraction assistée par ultrasons (UAE).....	35
➤ Paramètre qui influant l'extraction assisté par ultrason.....	36
b. Extraction assistée par micro-ondes (MAE).....	37
➤ Facteur influent l'extraction assistée par micro-ondes.....	38
➤ Avantages et inconvénients de l'extraction par micro-onde.....	38
c. Extraction accélérée par solvant (ASE).....	38
d. Extraction par fluide supercritique (EFS)	39
5. Toxicité des molécules bioactives	39
5.1. Toxicité aigüe.....	40
5.2. Toxicité chronique.....	40
5.3. Toxicité des alcaloïde.....	41
Conclusion.....	43
Référence	

Liste des figures

Figure 01 : Structure des acides phénoliques.....	17
Figure 02 : Structure de base d'un flavonoïde.....	18
Figure 03 : Structures chimiques des sous-groupes des flavonoïdes.....	19
Figure 04 : Structures chimiques des flavonols.....	19
Figure 05 : Structures chimiques des flavones.....	20
Figure 06 : Structures chimiques de certains flavan-3-ols.....	20
Figure 07 : Structures chimiques des anthocyanidines les plus courants.....	21
Figure 08 : Structures chimiques des principaux alcools phénoliques.....	22
Figure 09 : Structure chimique du resvératrol.....	23
Figure 10 : Structure chimique des lignanes.....	23
Figure 11 : Propriétés biologiques et thérapeutiques des polyphénols.....	25
Figure 12 : différent famille des alcaloïdes.....	29
Figure 13 : méthode de macération.....	34
Figure 14 : Représentation schématique d'un extracteur Soxhlet.....	35
Figure 15 : méthode d'extraction assistée par ultrasons.....	36
Figure 16 : méthode d'extraction par micro-onde.....	37
Figure 17 : Schemat d'un four micro-ondes respectivement monomode.....	37
Figure 18 : méthode d'extraction par liquide pressurisé.....	39
Figure 19:(a) Structure de la cyclopamine, (b) Agneau à phénotype cyclope.....	41

Liste des tableaux

Tableau 01 : domaines d'utilisation des produits naturels	07
Tableau 02 : les tanins hydrolysables et les tanins condensés	24
Tableau 04 : classement des terpènes.....	28
Tableau 03 : catégorie de protection solaire.....	30

Liste d'abréviation

NRPS: no-ribosomal peptides synthetas

OMS : organisation mondial de santé

MT : médecines traditionnelle

CAM : médecines complimantaire ou altérnative

ERO : espèce reactif d'oxygène

HAV : virus de l'épatite A

LDT11 : phenilic lipid

EGGG: epigallocatechin-3gallat

EGFR: epidermal growth factor receptor

UVB/UVA : rayonnement ultraviolets

SPF : facteur de protection solaire

GABA: γ aminobutyrique acide

HE : huiles essentielles

UAE : extraction assisté par ultrasons

MAE : extraction assisté par micro-onde

ASE: extraction accélérée par solvant

SFE : extraction par fluide supercritique

PLE : extraction par liquid pressuise

AP : alcaloïdes pyrolizidiniques

Résumé

l'objectif de ce travail est de mener une étude bibliographique approfondie sur les molécules bioactives extraites à partir des plantes, et de déterminer leurs activités pharmacologique (thérapeutique, toxique), les métabolites secondaires sont des molécules issues du métabolisme des végétaux et sont répartis en trois grandes familles : les composés phénoliques , les alcaloïdes, les terpénoïdes qui ont des propriétés biologiques importantes (anti-inflammatoire, anti-infectieuse, antidiabétique, neuro-protecteur, anti-cancéreux), les alcaloïdes jouent un rôle important dans la découverte des médicaments (morphines, quinine) et dans le développement de l'industrie pharmaceutique, les polyphénols ce sont des agents potentiels pour le traitement des maladies liées au stress oxydatif, les terpénoïdes ayant des capacités thérapeutiques des pathologies (digestives et infectieuses), l'extraction de ces molécules est basées sur deux catégories des techniques conventionnelles (macération, soxhlet) et des techniques vertes ((UAE) ,(MAE),(ASE)) qui donnent plus d'efficacité, moins de temps, certaines de ces molécules pouvant être toxique comme certaines alcaloïdes qui sont le plus toxique dans la nature .

Mots-clés : plantes, molécules bioactives, alcaloïde, terpénoïde, composée phénolique, activité biologique.

Abstract:

For ages humans used various plants as remedies and cures to treat and heal many illnesses and in time humans discovered how rich these plants are in biologically active molecules. The purpose of this work, is to carry out a profound bibliographic study of bioactive molecules extracted from various plants, and determine the nature of their pharmacological activity (toxic. Therapeutic). Plants secondary metabolites are basically classified in three major families: Phenolic compounds, alkaloids and terpenoids. They have very important biological properties (anti-inflammatory, anti-infectious, anti-diabetic neuro-protective anti-cancer), Alkaloids play a crucial role in the discovery of medicines, such as morphine or quinine, and even more importantly in the development of the entire pharmaceutical industry. Polyphenols are potential agents in the treatment of oxidative stress related diseases, on the other hand terpenoids possess a therapeutic ability for digestive and infectious pathologies. The extraction of these molecules is based on two categories of techniques, conventional (maceration, soxhlet), or green techniques ((UAE), (MAE), (ASE)) which are more effective and take less time. Some of these molecules can be toxic, like the case of many alkaloids which are considered of the most toxic compounds in nature.

Key-words: plants, bioactive molecules, alkaloid, terpenoïde, phenolic compound, biological activity.

ملخص:

الهدف من هذا العمل هو اجراء دراسة بيبليوغرافية متعمقة حول المواد النشطة بيولوجيا والمستخلصة من النباتات والتعرف على أنشطتها الصيدلانية المهمة (علاجية، سمية)، المواد الايضية الثانوية هي مواد ناتجة عن عملية الايض للنبات وتنقسم الى ثلاث عائلات كبيرة، les alcaloïdes, les terpenoides, les polyphénols، والتي لديها نشاطات بيولوجية مهمة (مضاد اكسدة، مضاد التهاب، مضاد عدوى، مضاد لداء السكري، حامي أعصاب، مضاد سرطان)، les alcaloïde تلعب دور مهم في اكتشاف الادوية (مورفين، كينين) و في تطوير الصناعة الصيدلانية، les polyphénols هي أعوان فعالة في علاج الامراض المرتبطة بالأكسدة، les terpenoides لديها قدرة علاجية للأمراض (الهضمية و المعدية)، استخلاص هذه المواد يعتمد على نوعين من التقنيات، التقليدية (macération, soxhet) و تقنيات الاستخلاص الخضراء (UAE), (MAE), (ASE) و التي تعطي فعالية اكبر في وقت اقل، بعض هذه المواد يمكن ان تكون سامة مثل بعض les alcaloïdes و هي الأكثر سمية في الطبيعة

الكلمات المفتاحية: نباتات، مواد فعالة، les alcaloïdes، les terpenodes، les polyphénols، فعالية بيولوجية، المواد الايضية الثانوية



INTRODUCTIO

Introduction :

Nous savons désormais que, depuis l'antiquité et sur tous les continents, les plantes ont toujours tenu une place prépondérante dans l'art de guérir **(Moro, 2008)**. Selon les cultures et les époques, elles ont été exploitées sous différentes formes, de diverses manières et pour les usages les plus variés **(Moro, 2008)**. La recherche de principes actifs extraits des plantes est d'une importance capitale, car elle a permis la mise au point de médicaments essentiels, le nom de ces principes actifs rappelle d'ailleurs leur origine végétale **(Catier et Roux, 2007)**.

Les substances naturelles issues des végétaux ont des intérêts multiples mis à profit dans l'industrie en alimentation et en cosmétologie **(Moro, 2008)**. Une des originalités majeures des végétaux réside dans leur capacité à produire en plus des métabolites primaires des substances bioactives dites métabolites secondaires. Ces dernières sont produites par les plantes pour se protéger contre les prédateurs et les pathogènes, mais constituent aussi un immense réservoir de composés d'une grande diversité chimique possédant un large éventail d'activités biologiques. C'est le cas par exemple des alcaloïdes qui sont utilisés en thérapie comme antioxydants, antibactériens, antiulcéreux et anticancéreux. **(Haddouchi et al., 2006)**. On retrouve aussi les polyphénols et les huiles essentielles qui sont parmi les groupes les plus répondus dans le règne végétal. Plus de 8000 structures distinctes de polyphénols ont été identifiés et divisés en plusieurs catégories (les acides phénols, les flavonoïdes, les tannins...etc) **(Hyldgaard et al., 2012)**. Aussi les huiles essentielles considérés comme des métabolites secondaires importants pour la défense de la plante, possèdent souvent des propriétés antimicrobiennes et sont aussi utilisées à des fins médicales ou en esthétiques pour parfumer, conserver les aliments...etc **(Moro, 2008)**. **(Hyldgaard et al., 2012)**. De nombreux travaux suggèrent que les polyphénols participent à la prévention des maladies cardio-vasculaires. Ils seraient impliqués dans la prévention des cancers, également les flavonoïdes pourraient exercer une multitude d'activités biologiques notamment des propriétés anti-oxydantes, vasculo-protectrices, anti-hépatotoxiques, anti-inflammatoires et même anti-tumorales significatives **(Winther et al., 2007)**.

C'est dans ce cadre que s'inscrit notre travail qui a pour objectif de mener une étude bibliographique approfondie sur les molécules bioactives extraites à partir des plantes et qui possède des activités thérapeutiques importantes. Ce mémoire sera organisé en deux parties : une première partie consacrée aux molécules bioactives en générale (définition, historique, origine, utilisation, ...etc.) et une deuxième partie qui se focalisera sur les molécules bioactives extraites à partir des plantes (Sources, classification, extraction, propriétés biologiques, toxicité...etc.).



CHAPITRE I : généralité sur les molécules bioactives

I. Généralité sur les molécules bioactives

1. Définition

Les molécules bioactives sont des substances dérivées d'une source naturelle biologique soit animal ou bien végétale, ayant des propriétés physico-chimiques utiles (anti-tumeur, antivirales, antifongiques, antimicrobiennes, antioxydants...) offrant un large champ d'application : cosmétiques, pharmaceutiques, les additifs et les compléments alimentaires...) (Essodolom, 2016).

2. Historique

Depuis des millénaires, l'Homme a utilisé son environnement, et notamment les plantes, pour guérir maladies, plaies et infections en tout genre (Petrovska, 2012). Ce savoir s'est transmis de génération en génération à travers les différentes communautés. Avec l'avancée des techniques scientifiques et les débuts de l'ethnopharmacologie au XIXème siècle, les propriétés curatives de ces différents remèdes ont pu être décryptées et les molécules bioactives identifiées (Wright, 2019). On peut par exemple citer la quinine, une molécule antipaludéenne issue du quinquina, ou bien l'acide salicylique, le principe actif de l'aspirine, issu du saule. Plus tard, de nouvelles molécules actives ont été identifiées à partir de microorganismes comme les bactéries et les champignons, notamment des molécules antibiotiques telle que la pénicilline découverte par A. Fleming en 1928 à partir de moisissures du genre *Penicillium* (Wright, 2019). Dans les années 80s-90s, la découverte et la caractérisation de molécules naturelles sont peu à peu abandonnées, perçues comme un processus long, coûteux et difficile (difficulté de purification du métabolite actif et difficulté d'obtenir des quantités suffisantes de matériel biologique) (Beutler, 2019). Les industries pharmaceutiques investissent alors dans le criblage haut débit de molécules de synthèse afin de développer de nouveaux principes actifs (Beutler, 2019). Paradoxalement, cette baisse d'intérêt des entreprises pharmaceutiques intervient alors que le développement des techniques d'étude des produits naturels est de plus en plus pointu, avec une meilleure compréhension des voies de biosynthèse des molécules d'intérêt. En effet, les molécules naturelles présentent de nombreux avantages pour le développement de nouveaux médicaments (Beutler, 2019).

3. Origine des molécules bioactive

Les substances ou produits naturels sont des composés chimiques synthétisés par les organismes vivants procaryotes et eucaryotes tels que bactéries (**Fraenkel, 1959**), champignons, plantes, organismes marins et animaux. Ils sont divisés en deux grandes classes : Les métabolites primaires et les métabolites secondaires ou spécialisés, (**Fraenkel, 1959**). Les métabolites primaires sont nécessaires à la survie de l'organisme, ce sont des composants des voies métaboliques de base qui sont associés aux fonctions cellulaires essentielles telles que la croissance, le développement, la production d'énergie, etc. (**Wink, 2003**). Ils comprennent les glucides, les lipides, les acides aminés et les acides nucléiques qui sont des éléments de base de la vie.

Les métabolites secondaires ou spécialisés ne sont pour la plupart pas indispensables à la survie de l'organisme, mais augmentent sa compétitivité dans son environnement (**Wink, 2003**). Ils ont un large éventail de fonctions telles que la communication, la défense, la solubilisation et le transport des nutriments, etc. Cependant, certains de ces métabolites tels que la chlorophylle et la lignine, ont des fonctions essentielles pour la croissance de la plante et pourraient faire partie des métabolites primaires, tandis que la fonction de beaucoup d'autres métabolites secondaires n'est pas encore bien connue (**Cantharide, 2020**). Les métabolites secondaires sont généralement spécifiques aux espèces et sont historiquement davantage corrélés aux plantes, bactéries et champignons, mais on découvre également des métabolites spécifiques à certains groupes d'animaux. Les classes structurales générales des métabolites secondaires comprennent les alcaloïdes, les phénylpropanoïdes et les terpénoïdes. En raison de leur capacité à moduler les voies biochimiques et les voies de transduction du signal, certains métabolites secondaires ont des propriétés biologiques utiles (**Cantharide, 2020**).

- Exemples de découverte de molécules naturelles actives

Les civilisations anciennes ont utilisé diverses parties de plantes et d'animaux afin d'en évaluer les effets. Des sources d'effets thérapeutiques et cosmétiques ont été remarquées et ont ainsi été transmises, souvent oralement, de génération en génération dans des pratiques comme la médecine traditionnelle chinoise, l'ayurvédique, etc. (**Cantharide, 2020**).

3.1. Origine animale

Il y a au moins 5000 ans, en Asie et en Afrique, une substance toxique : la cantharidine qui était utilisée comme aphrodisiaque ou pour soigner l'angine de poitrine (**Cantharide, 2020**). Était extraite de la mouche espagnole. Le lucane produisait un diurétique qui soignait la goutte,

les rhumatismes, l'otite ou les convulsions. On retrouve également le miel, dont on commence seulement à percevoir l'étendue des applications en médecine comme cicatrisant, antiseptique et antibactérien. Enfin, en Amérique latine, les femmes déposaient les escargots sur leur peau afin de profiter de leurs vertus adoucissantes et réparatrices ; le mucus d'escargot est aujourd'hui intégré dans la composition de certains produits cosmétiques (**Cantharide, 2020**).

On a plusieurs sources animales de molécule bioactive (les amphibiens, les reptiles, les insectes, les arachnides ...). Très prometteur pour la découverte de molécules aux propriétés biologiques intéressantes (**Orivel et Escoubas, 2015**). C'est l'une des principales sources de peptides thérapeutiques. Ces cocktails complexes de centaines, voire de milliers de molécules ont été maîtrisés par la nature au cours de millions d'années d'évolution. Les toxines provenant des venins sont de plus en plus importantes pour l'industrie pharmaceutique ainsi que pour l'industrie agricole (**Orivel et Escoubas, 2015**). En fait, les toxines peptidiques sont d'excellents filtres pour les insecticides biologiques qui ne sont pas très résiduels et peuvent cibler spécifiquement certains types d'insectes nuisibles et n'ont aucune toxicité pour les invertébrés). Les toxines (comme les serpents amphibiens, les scolopendres, les araignées, les scorpions et les cônes) ont déjà montré leur potentiel pour découvrir des molécules importantes avec de nombreuses applications dans les domaines pharmaceutique et agricole. Les venins contiennent des toxines dans diverses activités biologiques (**Orivel et Escoubas, 2015**).

3.2. Origine végétale

Les plantes ont aussi été largement utilisées pour leurs propriétés biologiques, un grand nombre de leurs molécules a été utilisé pour diverses applications thérapeutiques ou cosmétiques (**Curare, 2020**). On retrouve par exemple, le curare, une substance extraite de certaines lianes d'Amazonie, qui était utilisé par les Amérindiens pour enduire les flèches de chasse afin de provoquer une paralysie des muscles de la proie (**Curare, 2020**). Ou encore, l'extrait de belladone qui était instillé dans les yeux des Italiennes élégantes afin de les faire briller, en augmentant la pression oculaire et en dilatant la pupille sous l'action de l'atropine, et ainsi accroître leur attirance. Aujourd'hui, ce principe actif est utilisé par les ophtalmologues pour dilater les pupilles lors d'un fond d'œil (**Binette et Jardin, 2020**). La compréhension et l'identification des composés responsables des propriétés biologiques diverses et variées des organismes vivants, observées et utilisées par nos ancêtres, est rendue possible grâce à la chimie des produits naturels. En effet, l'étude chimique avec des outils modernes de différents extraits a conduit à l'identification structurale de leurs principes actifs, à la démonstration de leur

activité biologique et à la mise au point de nouveaux produits cosmétiques et thérapeutiques (Kingston et al., 2011).

3.3. Origine microbienne

Ces dernières années, les chercheurs se sont intéressés à des molécules bioactives d'origine microbienne notamment aux bactériocines produites par les bactéries comme les bactéries lactiques car elles pourraient être utilisées par les industries agroalimentaires comme agent conservateur biologique afin de pouvoir réduire l'utilisation des agents conservateurs chimiques, qui se révèlent de plus en plus nocifs pour la santé animale et humaine (Makhloufi, 2011). De plus, les bactériocines ne peuvent-elles pas être utilisées en lieu et place des antibiotiques, contre lesquels l'apparition des souches multirésistantes constituent ces dernières décennies un sérieux problème de santé publique ; Les bactériocines ne sont pas toxiques pour les cellules eucaryotes et perdent leur activité dans le tractus gastro-intestinal en présence des protéases ; ces deux propriétés permettent de les classer dans la catégorie des substances sans danger pour l'Homme (Makhloufi, 2011). Les bactériocines peuvent aussi inhiber plusieurs pathogènes. Les molécules bioactives diffèrent les unes des autres sur leur mode de synthèse et leur spectre d'activité. Ainsi, les bactériocines sont produites par voies ribosomales ou plasmidiques, les peptides NRPS sont codés par des gènes non ribosomiaux tandis que les antibiotiques sont obtenus par actions enzymatiques

4. Chimie des produits naturels

Le concept de la chimie moderne des produits naturels remonte au XVIIIe siècle. Elle était considérée comme la chimie des substances qui composent les plantes et les animaux, dont les principes avaient été établis en 1789 par le français Antoine Lavoisier. Elle a permis au-delà de l'utilisation des extraits, l'évolution des recherches vers la détermination des composés chimiques actifs issus des plantes (Khan et al., 2018). Néanmoins, l'intérêt de la chimie des produits naturels a connu un véritable déclin en raison d'un manque d'outils analytiques adaptés, de programmes universitaires et industriels dédiés, ainsi que la faiblesse des ressources financières de la recherche et du développement de nouvelles découvertes (Khan et al., 2018).

Au XIXe siècle, un regain d'intérêt a eu lieu pour les produits naturels en raison de leur impact sur divers domaines de la science, des progrès techniques et de l'activité économique (Khan et al., 2018). La compréhension des produits naturels et de leur chimie conduit au développement des approches de purification, d'analyse, de détermination de structure et de fonction, de dynamique chimique et métabolique interrelationnelle. Ainsi une meilleure

compréhension des produits plus complexes et de leurs implications dans des utilisations analytiques, de bio-ingénierie et médicales a été atteinte. Le (Tableau 01) présente quelques avancées offertes par le développement de la chimie des produits naturels dans divers domaines (Khan et al., 2018).

Tableau 01 : domaines d'utilisation des produits naturels (Khan, 2018).

Domaines	Avancées offertes par le développement de la chimie des produits naturels
Thérapeutique	Taxol, céphalosporine, pénicilline, tétracycline, camptothécine, etoposide, podophyllotoxine, combretastatine, analogues d'homoharringtonine, bryostatine d'origine marine, ecteinascidine, kahalalide F, etc. Activités : neuro-active, cardiovasculaire, anti-hyperlipidémie, hépato-protecteur, anti-inflammatoire, anticancer, antidiabétique, analgésique, antispasmodique, antiulcéreux. Développement de l'aromathérapie, homéopathie et systèmes Siddha d'usage médicinal.
Cosmétique	Acide hyaluronique, caféine, urée, glycérine, tocophérol, acide ascorbique, huiles essentielles, etc. Activités : antioxydant, anti-enzymatique, antimicrobien, antibactérien, cicatrisant, anti-inflammatoire, etc.
Contrôle qualité et réglementation	Développement de la Pharmacopée, traités médicaux et médecines alternatives (par exemple, la médecine unani ou l'ayurveda comme principaux systèmes de guérison à base de plantes).
Chimie de synthèse	Approche rétrospective de la synthèse biogénétique, synthèse totale selon un schéma biomimétique, nouvelles voies, nouveaux modèles et disponibilité de structures moléculaires complexes, hémisynthèse.
Agroalimentaire Nutraceutique	Colorants végétaux, acides gras et lipides, molécules aromatiques, épices, condiments, épaississants et texturants pectines, alginates, cellulose, etc.
Environnement	Insectifuge, herbicide, pesticide naturel, larvicide,auxine,phytoalexine, antihelminthique, filaricide.
Économie	Développement de l'économie mondiale, croissance économique dans les pays riches en ressources végétales,

5. Utilisation des molécules bioactives

En tant que composés chimiques interférant avec le vivant, les molécules bioactives représentent des enjeux majeurs pour la santé et l'environnement. Isolées à partir d'extraits naturels de divers organismes vivants (plantes, bactéries, champignons, organismes marins, etc.), les molécules bioactives peuvent ensuite être purifiées ou synthétisées au bénéfice de notre pharmacopée moderne (par ex. aspirine, paclitaxel, antibiotiques, etc.) **(Caroline et al., 2015)**

Les produits naturels ont été utilisés en alimentation et en pharmacologie depuis longtemps. Au fur et à mesure des développements industriels, il y a eu tendance à s'orienter vers les substances chimiques de synthèse **(Caroline et al., 2015)**. Cependant, il s'est avéré que ces derniers ne sont pas si bénéfiques pour la santé et l'environnement. Actuellement, on cherche à retourner aux produits naturels dans plusieurs domaines industriels **(Caroline et al., 2015)**.

5.1. Côté commercial

En agronomie le rôle des molécules bioactives dans la protection des cultures est connu (résistance aux maladies cryptogamiques, aux infections bactériennes, à certains insectes) en substituant l'usage chimique par des mécanismes de défense naturelle des plantes dans le but de la protection de l'environnement et de la santé humaine. Des huiles essentielles, riches en Limonène (orange), en Eugénol (girofle), en Carvone (menthe) et en Farnésène, sont commercialisées comme pesticides. Un premier insecticide découvert, est largement utilisée. **(Soares, 2017)**.

En plus, en agroalimentaire les molécules bioactives forment les arômes, les épices, les conservateurs et les colorants alimentaires. Des huiles essentielles sont utilisées dans la conservation des plats préparés et dans les préparations surgelées industrielles. Certains extraits végétaux augmentent les qualités gustatives en confiserie (Vanilline), dans les produits laitiers (Extraits de fruits), les produits carnés, les sauces, les soupes, les produits de boulangerie, les boissons, sans oublier la nutrition animale... **(Pérez et Hernández, 2018)**.

Ces substances ont un rôle très important dans le développement de l'économie du pays à travers la vente des produits cosmétiques et médicaments qui sont une source des composés bioactifs **(Soares, 2017)**.

5.2. Coté médicale

En pharmacologie l'ethnopharmacologie constitue la base de l'industrie médicamenteuse. Les métabolites secondaires constituent la fraction la plus active des composés chimiques des végétaux parfois même à faibles doses. On estime aujourd'hui qu'environ **(Rajesh et al., 2009)**. Des médicaments actuellement sur le marché contiennent au moins une substance végétale active ; antiparasitaire, antibiotique, anticancéreuse, immunosuppresseurs. Cette efficacité pharmacologique des métabolites secondaires s'est traduite par le développement de médicaments majeurs sur les dernières années **(Bowell et al., 2014)**, tel que le Taxol et la Morphine, utilisées dans le traitement de certains cancers. Les drogues à huiles essentielles sont utilisées en nature, en particulier pour la préparation d'infusion (menthe, mélisse, verveine, fleurs d'oranger... etc.) et sous la forme de préparations galéniques simples et même pour l'aromatisation des formes médicamenteuses destinées à la voie orale. **(Sivasankari et al., 2014)**.

Des études montrent que les flavonoïdes possèdent des avantages pour la santé humaine en raison de leurs propriétés antioxydants et anti-inflammatoires identifiées **(Kris et al., 2004)**. De nombreuses études ont révélé que les flavonoïdes sont bénéfiques à cet égard car ils agissent comme influents antioxydants ; ils neutralisent également les radicaux libres et limiter les dommages aux cellules et autres tissus de l'organisme **(Lotito et Balz, 2006)**. Ils possèdent aussi des propriétés anti-âges **(Izzi et al., 2012)**.

Diverses études ont montré qu'il existe une relation entre certains polyphénols et leurs effets préventifs sur les maladies qui peuvent apporter un « stress oxydatif » (par exemple, les cancers, maladies cardiovasculaires et maladies neurodégénératives). Leur capacité à améliorer la qualité des parois des vaisseaux sanguins a également été démontrée dans diverses études expérimentales. Flavonoïdes avoir un effet de soutien sur le système nerveux. En outre, ils peuvent contrôler l'action de certaines enzymes et récepteurs cellulaires **(Marcela et al., 2017)**.

Des études suggèrent que les flavonoïdes peuvent également aider à réguler le flux sanguin dans le cerveau, ce qui peut entraîner une meilleure fonction cognitive **(Kris et al., 2004)**

Les Bétalaïnes, ont une action antioxydant, en raison de cette action, des activités anticancéreuses, antilipidémiques et antimicrobiennes sont révélée, les bétalaïnes ont des effets progressifs sur la santé. Dans l'alimentation, une alternative prometteuse aux suppléments thérapeutiques dans le stress oxydatif, l'inflammation et la dyslipidémie maladies telles que la

sténose des artères, l'athérosclérose, l'hypertension et le cancer, entre autres (**Gengatharan et al., 2015**)

Ces molécules bioactives ont aussi des effets surs : la protection contre la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson, les maladies oculaires, antihyperglycémiant (antidiabétique), hépatoprotecteurs et bien d'autres... (**Marcela et al., 2017**)

I.5.3 Coté cosmétique

En parfumerie, l'industrie des parfums se base sur les huiles essentielles. En principe, le jasmin, la lavande, le myrte, le girofle et les roses présentent un potentiel industriel pour les pays. (**Jellinek, 1997**).

Sur la base des données représentées ici indiqué l'utilisation de médicaments à base de plantes et composés bioactifs à usage cosmétique et traitement de diverses maladies et il s'appuie sur la correction des besoins et de la supériorité des produits. Les cosmétiques à base de plantes doivent faire l'objet de mesures de contrôle appropriées pour leur protection, car ils sont une importance exceptionnelle (**Goyal et al., 2015**).

D'autres études confirment que les herbes contenant des cosmétiques sont une combinaison de cosmétiques et de produits pharmaceutiques, incorporé avec des composés photochimiques biologiquement actifs qui sont responsables du thérapeutique effet de la formule (**Aburjai et Natsheh, 2003**). Ils ne sont appliqués que par voie topique, comme les crèmes, les onguents et lotions. Actuellement, les maladies de la peau sont courantes dans tous les groupes d'âge. Ils sont principalement associés à l'exposition aux microbes, aux toxines biologiques et aux agents chimiques (**Joshi et Pawar, 2015**).



Chapitre II : Les molécules bioactives d'origine végétale

II. Les molécules bioactives d'origine végétale

1. Le rôle des plantes dans l'histoire de l'humanité :

Au fil des siècles, l'homme s'est appuyé sur les plantes pour satisfaire ses besoins fondamentaux tels que la nourriture, les vêtements et les abris, tous produits ou fabriqués à partir de matrices végétales (feuilles, bois, fibres) et des parties de stockage (fruits, tubercules). Les plantes ont également été utilisées à d'autres fins, notamment comme poisons de flèches et de fléchettes pour la chasse, poisons pour le meurtre, hallucinogènes, etc. utilisés à des fins rituelles, les stimulants pour l'endurance et la suppression de la faim, ainsi que les substances enivrantes et les médicaments. Les plantes produites chimiques utilisés à ces fins sont en grande partie des métabolites secondaires, qui sont dérivés biosynthétiquement des métabolites primaires des plantes (par exemple, les glucides, les acides aminés et les lipides) et qui ne participent pas directement à la croissance, au développement ou à la reproduction des plantes. Ces métabolites secondaires peuvent être classés en plusieurs groupes en fonction de leurs classes chimiques, comme les alcaloïdes les terpénoïdes et les composés phénoliques. **(Butterworth et Morgan, 1968).**

Les poisons à base de flèches et de fléchettes ont été utilisés par les populations indigènes dans certaines parties du monde. Les principaux ingrédients étant dérivés des genres *Aconitum* (Ranunculaceae), *Akocanthera* (Apocynaceae), *Antiaris* (Moraceae), *Chondrodendron* (Menispermaceae), *Strophanthus* (Apocynaceae), et *Strychnos* (Loganiaceae) **(Wan, 1994)**. La plupart des composés responsables de la puissance des poisons de type flèche appartiennent à trois groupes chimiques végétaux, à savoir les alcaloïdes (par exemple, le strychnos) et les acides aminés. (Par exemple la strychnine de l'espèce *Strychnos*), les glycosides cardiaques (par exemple l'ouabaine de l'espèce *Strophanthus*) et les *Strophanthus* species), et les saponines (par exemple, un glucoside monodesmoside de *Clematis* species) **(Wan, 1994)**. Dans certaines cultures, les extraits de plantes toxiques étaient également utilisés pour les meurtres et les "procès par ordalie". Par l'épreuve", où une personne accusée d'un crime recevait un breuvage nocif et où l'on croyait qu'en cas d'innocence, le suspect survivrait à cette épreuve. Quelques plantes bien documentées pour le meurtre sont la jusquiame (*Hyoscyamus niger* L.), la mandragore (*Mandragora officinarum* L.), la morelle mortelle (*Atropa belladonna* L.), et certaines espèces de *Datura*, qui appartiennent toutes à la famille des Solanaceae **(Schmutterer, 1990)**. Le haricot de Calabar (*Physostigma venenosum* Balf.) était célèbre pour son utilisation dans les épreuves de la vie quotidienne. D'épreuve par les habitants de la côte de Calabar, en

Afrique de l'Ouest (**Schmutterer, 1990**). Certaines plantes autrefois utilisées comme poisons pour les flèches, comme plusieurs espèces d'Aconitum également été utilisées comme médicaments à des doses plus faibles, pour leurs propriétés analgésiques et anti-inflammatoires (**Mordue et Blackwell, 1993**). En fait, de nombreux composés isolés de plantes vénéneuses toxiques ont été développés par la suite comme médicaments thérapeutiques, en raison de leurs actions pharmacologiques souhaitables (**Govindchari, 1992**). (**Fukuzaki et al., 2002**). Dans le passé, l'utilisation des hallucinogènes était généralement associée à la magie et aux rituels. Cependant, ces hallucinogènes ont été exploités comme drogues récréatives. et peuvent donc entraîner des problèmes d'accoutumance. Plusieurs plantes bien connues qui contiennent des substances hallucinogènes ou psychoactives (les noms des composés sont donnés entre parenthèses). Comprennent *Banisteriopsis caapi* (Spruce ex Griseb.) Morton (N, N-diméthyltryptamine), *Cannabis sativa* L. (Δ^9 -trans-tétrahydrocannabinol), *Datura species* (scopolamine), *Erythroxylum coca* Lam. (Cocaïne), *Lophophora williamsii* (Salm-Dyck) J.M. Coult. (Mescaline), *Papaver somniferum* L. (morphine), et *Salvia divinorum* Epling & Játiva (salvinorine A) (**Nicolaou et al., 2005**)

Plusieurs de ces plantes sont également utilisées comme médicaments en raison de leurs activités pharmacologiques souhaitées, et certains de leurs composants ont été transformés en médicaments modernes, soit sous leur forme naturelle, soit en tant que composés principaux soumis à une optimisation par la chimie organique synthétique. (**Govindchari, 1992**). (**Fukuzaki et al., 2002**). Les plantes ont également été utilisées dans la production de boissons stimulantes (par exemple, le thé, le café, le cacao et le cola) et des substances enivrantes ou intoxicantes (par exemple, le vin, la bière, le kava) dans de nombreuses cultures depuis l'Antiquité, et cette tendance se poursuit encore aujourd'hui. Le thé (*Camellia sinensis* Kuntze) a été consommé pour la première fois dans la Chine antique (la référence la plus ancienne se situe aux alentours de l'an 350 de notre ère), tandis que le café (*Coffea arabica* L.) a été initialement cultivé au Yémen à des fins commerciales en l'an 2000. Cultivé au Yémen à des fins commerciales au 9^{ème} siècle (**Schmutterer, 1990**). Les Aztèques consommaient des boissons amères contenant des fèves de cacao brutes (*Theobroma cacao* L.), des piments rouges et diverses herbes (**Schmutterer, 1990**). De nos jours, le thé, le café et le cacao sont des produits de base importants et leur consommation s'est répandue dans le monde entier. Les composants actifs de ces stimulants sont des dérivés méthylés de la xanthine, à savoir la caféine, la théophylline et la théobromine, qui sont les principaux constituants du café, du thé et du cacao. Constituants du café, du thé et du cacao, respectivement (**Van der Esch et al., 1993**).

Les boissons alcoolisées les plus populaires dans la société actuelle sont le vin, la bière et les liqueurs fabriqués à partir de la fermentation de fruits et de céréales. Le vin a été fermenté pour la première fois il y a environ 6000 à 8000 ans au Moyen-Orient, tandis que la première bière a été brassée vers 5000-6000 avant notre ère par les Babyloniens (**Schmutterer, 1990**). L'ingrédient enivrant de ces boissons est l'éthanol, un sous-produit de la fermentation bactérienne, plutôt que les des métabolites secondaires de plantes. Des études récentes ont montré qu'une consommation faible ou modérée de vin rouge est associée à une réduction de la mortalité due aux maladies cardiovasculaires et au cancer (**Allan, 1999**). Il a été suggéré que ce bénéfice pour la santé est dû à la présence de resvératrol, un stilbénoloïde hydroxylé présent dans la peau du raisin (**Rangaswamy et Promila, 1972**). Le kava, une boisson faite à partir de la racine de *Piper methysticum* Roxb., est une boisson enivrante populaire en Polynésie depuis des siècles (**Schmutterer, 1990**). Le kava n'est normalement pas consommé de cette manière dans le monde occidental, mais il a gagné en popularité en tant que plante diététique. Mais il a gagné en popularité en tant que complément alimentaire végétal pour soulager les symptômes du stress, de l'anxiété et de la dépression (**Sanyal et Datta, 1986**). Une étude a montré que l'activité anxiolytique de l'extrait de kava peut être médiée en partie par la kavalactone, la dihydrokavain (**Wewetzer, 1998**). La consommation de kava a été associée à une toxicité hépatique, bien que cela soit quelque peu controversé. Récemment, une étude a montré que l'alcaloïde piper méthystine, que l'on trouve principalement dans les feuilles et les tiges de *Piper methysticum*, pourrait être responsable de cette toxicité (**Prakash et al., 2002**). Les plantes ont constitué la base de pratiques sophistiquées de médecine traditionnelle (MT) qui sont utilisées depuis des milliers d'années par les populations de Chine, d'Inde et de nombreux autres pays (**Van der Esch et al., 1993**). Certains des plus anciens témoignages de l'utilisation de plantes comme médicaments se trouvent dans l'Arthrite., qui est la base de la médecine ayurvédique en Inde (datant de 2000 ans). Les tablettes d'argile en Mésopotamie (1700 avant notre ère) et le papyrus d'Eber en Égypte (1550 avant notre ère) (**Van der Esch et al., 1993**). D'autres sources littéraires célèbres sur les plantes médicinales comprennent "De Materia Medica", écrit par Dioscorides entre l'an 60 et 78 de notre ère, et le "Pen Ts'ao Ching Classic of Materia Medica" (écrit vers 200 de notre ère) (**Van der Esch et al., 1993**). Avant la prise de conscience que les composés pharmacologiquement actifs présents dans les plantes médicinales sont responsables de leur efficacité. La "doctrine des signatures" était souvent utilisée pour identifier les plantes destinées à traiter les maladies. Par exemple, la verge d'or, de couleur jaune, était utilisée pour soigner la jaunisse, les herbes de couleur rouge étaient utilisées pour traiter les maladies du sang, les hépatiques pour traiter les maladies de la peau, etc. les hépatiques pour les maladies

du foie, les pileworts pour les hémorroïdes et les élytres pour les maux de dents (**Van der Esch et al., 1993**). En 1805, la morphine est devenue le premier composé pharmacologiquement actif à être isolé sous forme pure d'une plante, bien que sa structure n'ait pas été élucidée. Plante, bien que sa structure n'ait été élucidée qu'en 1923 (**Van der Esch et al., 1993**). Le XIXe siècle a été marqué par l'isolement de nombreux alcaloïdes de plantes utilisées comme médicaments, à savoir l'atropine (*Atropa belladonna*), la caféine (*Coffea arabica*), la cocaïne (*Erythroxylum coca*), l'éphédrine (*Ephedra species*), la morphine et la codéine (*Papaver somnifère*). Et codéine (*Papaver somniferum*), pilocarpine (*Pilocarpus jaborandi* Holmes), physostigmine (*Physostigma venenosum*), quinine (*Cinchona cordifolia* Mutis ex Humb.), salicine (*Salix species*), théobromine (*Theobroma cacao*), théophylline (*Camellia sinensis*), et (+)-tubocurarine (*Chondodendron tomentosum* Ruiz & Pav.) (**Van der Esch et al., 1993**). À la suite de ces découvertes, les métabolites secondaires bioactifs des plantes ont été plus largement utilisés en tant que produits pharmaceutiques et ont été plus largement utilisés comme médicaments, à la fois sous leur forme originale et modifiée (**Govindchari, 1992**). (**Fukuzaki et al., 2002**). La corrélation entre l'usage ethnomédical des plantes médicinales et les médicaments modernes découverts à partir de ces plantes a été étudiée par Fabricant et Farnsworth (**Allan et al., 1994**). D'après leur analyse, 88 entités chimiques uniques isolées de 72 plantes médicinales ont été introduites dans la thérapie moderne, beaucoup d'entre elles ont le même objectif thérapeutique ou un objectif similaire à celui de leur utilisation ethnomédicale originale (**Allan et al., 1994**). Certains de ces composés d'origine végétale, tels que l'atropine (anticholinergique), la codéine (antitussif), la colchicine (antigoutte), l'éphédrine (bronchodilatateur), la morphine (analgésique), la pilocarpine (parasymphomimétique) et la physostigmine (inhibiteur de la cholinestérase) sont encore largement utilisés en monothérapie ou en association. Largement utilisés en tant qu'agents uniques ou combinaisons de formulations dans les médicaments sur ordonnance (**Govindchari, 1992**). De nos jours, les plantes sont toujours des sources importantes de médicaments, en particulier dans les pays en développement qui utilisent toujours les MT à base de plantes pour leurs soins de santé. En 1985 il a été estimé dans le Bulletin de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) qu'environ 80 % de la population mondiale comptait sur les plantes médicinales comme source primaire de soins de santé (**Kearney et al., 1994**). Bien que des chiffres plus récents ne soient pas disponibles, l'OMS a estimé que jusqu'à 80 % de la population africaine et la majorité des populations d'Asie et d'Amérique latine utilisent des plantes médicinales et utilisent encore la MT pour leurs besoins en soins de santé primaires (**Veeresham et al., 1998**). Dans les pays industrialisés, les médecines traditionnelles à base de plantes ou les produits

phytothérapeutiques sont souvent qualifiés de médecine complémentaire ou alternative (CAM). Et leur utilisation n'a cessé d'augmenter au cours des dix dernières années. Rien qu'aux États-Unis, les ventes totales de produits à base de plantes ont été estimées à 4,4 milliards de dollars en 2005. Soit une augmentation significative par rapport aux 2,5 milliards de dollars enregistrés en 1995 (**Srividya et al., 1998**). Cependant, ces "compléments alimentaires à base de plantes" sont réglementés comme des aliments et non comme des médicaments par la Food and Drug Administration des États-Unis (USDA). **Traduit avec www.DeepL.com/Translator**

2. Généralités sur les métabolites secondaires :

Les plantes renferment une grande partie de composés qui interviennent dans l'ensemble des réactions enzymatiques ou biochimiques dans l'organisme, dont lequel on trouve les métabolites qui sont ; des molécules issues du métabolisme des végétaux ou d'animaux. On distingue deux classes de métabolites : primaire et secondaire (**Hartmann, 2007**). } Les métabolites primaires : renferment les glucides, les lipides et les amino-acides. Ils sont caractérisés par leurs propriétés vitales et nécessaires à la survie de la cellule ou à celle de l'organisme (**Diallo, 2000**). } Les métabolites secondaires ou principes actifs : sont répartis en trois grandes familles chimiques : les composés phénoliques, les alcaloïdes et les terpénoïdes (**Badiaga, 2011**). Ils sont des molécules indirectement essentielles à la vie des plantes. Ils se trouvent dans toutes leurs parties mais sont distribués selon leurs rôles défensifs. Cette distribution varie d'une plante à l'autre (**Merghem, 2009**).

- ✓ Les métabolites primaires : renferment les glucides, les lipides et les amino-acides. Ils sont caractérisés par leurs propriétés vitales et nécessaires à la survie de la cellule ou à celle de l'organisme (**Diallo, 2000**).
- ✓ Les métabolites secondaires ou principes actifs : sont répartis en trois grandes familles chimiques : les composés phénoliques, les alcaloïdes et les terpénoïdes (**Badiaga, 2011**). Ils sont des molécules indirectement essentielles à la vie des plantes. Ils se trouvent dans toutes leurs parties mais sont distribués selon leurs rôles défensifs. Cette distribution varie d'une plante à l'autre (**Merghem, 2009**)

2.1. Composée phénolique

2.1.1. Définition des polyphénols

Les polyphénols sont des métabolites secondaires synthétisés dans les plantes en réponse aux stress écologiques et physiologiques (**Khoddami et al., 2013**). Ils possèdent un ou plusieurs cycles aromatiques avec un ou plusieurs groupes hydroxyles allant de molécules phénoliques simples de 500 Dalton à des composés fortement polymérisés avec des poids moléculaires de plus de 30 000 Dalton (**Bravo, 1998**). Les polyphénols sont des composés phénoliques hydrosolubles ayant la capacité de précipiter certains alcaloïdes, la gélatine et autres protéines de la solution (**Haslam et Cai, 1994**). Le terme 'polyphénols' est un terme collectif pour plusieurs sous-groupes de composés phénoliques. Les polyphénols sont largement distribués dans le règne végétal et sont les métabolites secondaires les plus abondants des plantes, avec plus de 8 000 structures phénoliques connues, allant de simples molécules telles que les acides phénoliques jusqu'à des substances fortement polymérisées telles que les tanins (**Dai et Mumper, 2010**). Ils sont présents dans différentes parties des plantes selon l'espèce végétale et le composé phénolique considéré (**Di Ferdinando et al., 2014**), (**Agati et al., 2012**)

Les composés phénoliques sont des constituants largement répandus des aliments végétaux (fruits, légumes, céréales, olives, légumineuses, chocolat, etc.) et des boissons (thé, café, bière, vin, etc.) et responsables de plusieurs propriétés organoleptiques des aliments végétaux (**Dai et Mumper, 2010**). Comme la plupart des métabolites secondaires, les polyphénols sont synthétisés par les plantes afin d'accomplir certaines fonctions. Ils sont généralement impliqués dans :

- La croissance et la reproduction des plantes ;
- La défense contre les rayonnements ultraviolets ;
- La défense contre l'agression par les pathogènes, les parasites et les prédateurs ;
- La production des arômes et parfums et la contribution dans la pigmentation ;
- La protection des cultures contre la peste et la germination des graines avant la récolte (**Dai et Mumper, 2010**), (**Bravo, 1998**).

2.1.2. Classification des polyphénols

Les polyphénols constituent le groupe de produits naturels le plus distribué dans le règne végétal. Cette large distribution a conduit à différentes façons de classer ces composés en se basant sur l'origine, la fonction biologique ou la structure chimique (**Tsao, 2010**) En utilisant la classification selon la structure chimique, les polyphénols sont divisés en plusieurs classes

selon le nombre des anneaux phénoliques qu'ils contiennent et les éléments structuraux qui lient ces anneaux entre eux. Les principaux groupes de polyphénols sont : les acides phénoliques, les flavonoïdes, les alcools phénoliques, les stilbènes et les lignanes (**D Archivio et al., 2007**).

2.1.2.1. Acides phénoliques

Les acides phénoliques sont subdivisés, en se basant sur les squelettes C1-C6 et C3-C6, en deux principaux types : l'acide benzoïque et les dérivés d'acide cinnamique

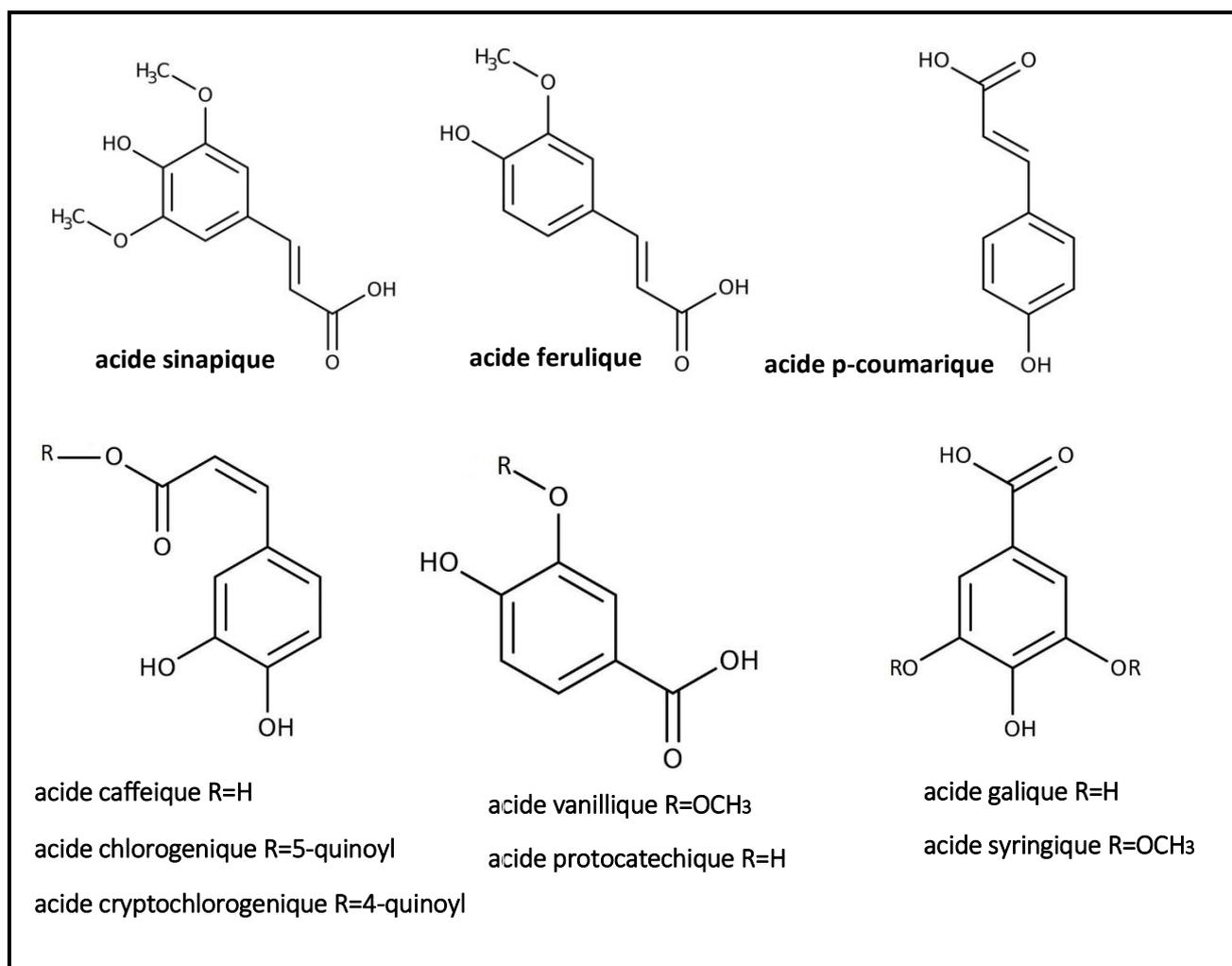


Figure 01 : Structure des acides phénoliques (Tsao, 2010)

2.1.2.2. Flavonoïdes

Les flavonoïdes représentent la classe la plus répandue des composés phénoliques dans le règne végétal. La structure de base d'un flavonoïde est formée de deux cycles en C6 (A et B) reliés par une chaîne en C3 qui peut évoluer en un cycle C (hétérocycle)

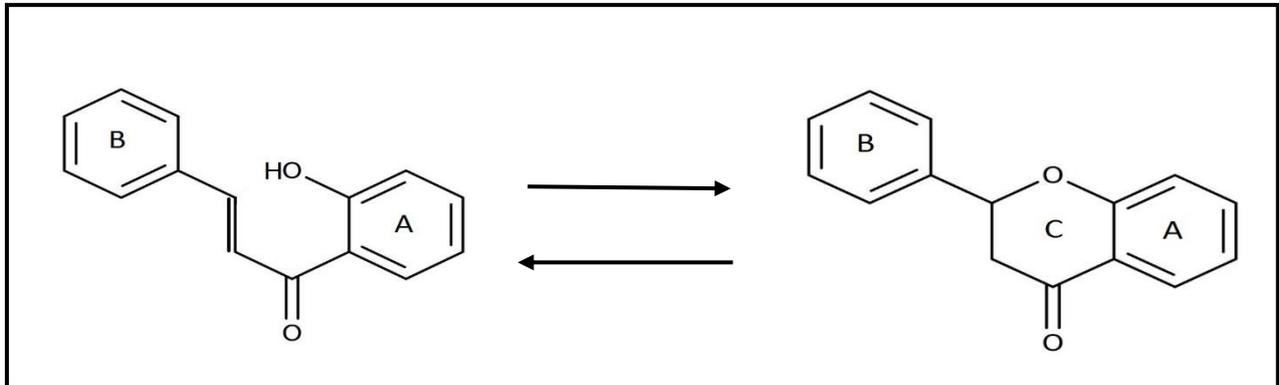


Figure 02 : Structure de base d'un flavonoïde. (Heller et Forkmann, 1994)

Les principaux sous-groupes des flavonoïdes sont : les flavones, les flavonols, les anthocyanes, les isoflavones les flavan-3-ols, et les flavanones. Il y a d'autres flavonoïdes qui se trouvent à faible concentrations dans les aliments tels que les flavane-3,4-diols, les dihydroflavonols, les coumarines, les dihydrochalcones, les chalcones, et les aurones (Heller et Forkmann, 1994)

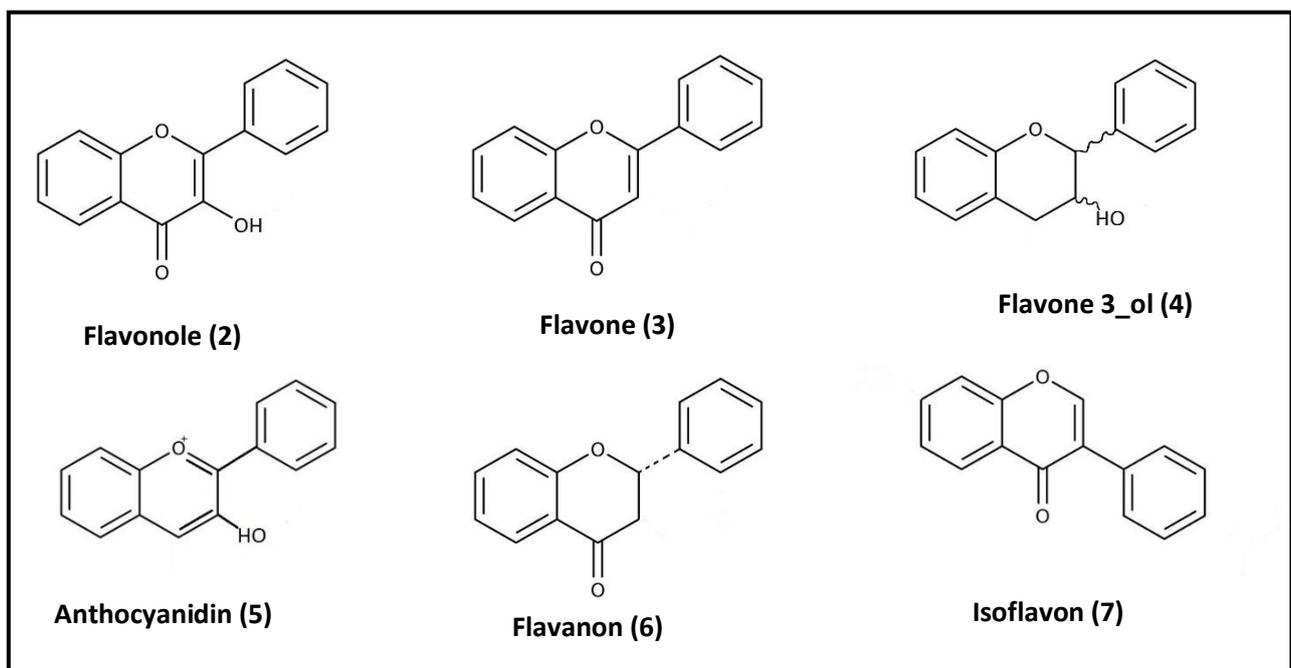


Figure 03 (a) : Structures chimiques des sous-groupes des flavonoïdes. (Crozier et al., 2009).

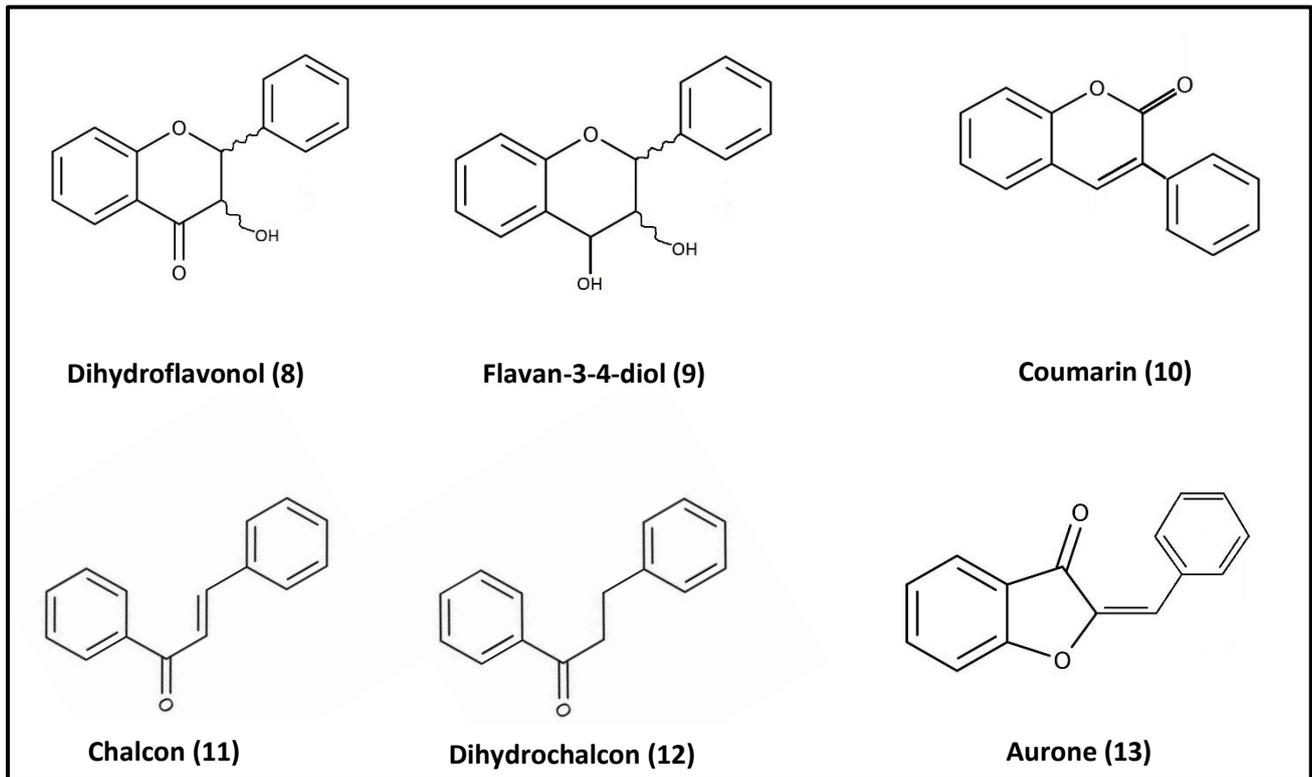


Figure 03 (b) : Structures chimiques des autres sous-groupes des flavonoïdes. (Crozier et al., 2009).

a. Flavonols

Les flavonols ont une double liaison entre C2 et C3, avec un groupe hydroxyle en position C3. Ils représentent les flavonoïdes les plus omniprésents dans les aliments avec la quercétine le composé le plus représentatif. Les principales sources de flavonols sont les oignons (jusqu'à 1,2 g/kg de poids frais), le chou frisé, les poireaux et le brocoli. Il est important de noter que la biosynthèse des flavonols est stimulée par la lumière (D Archivio et al., 2007).

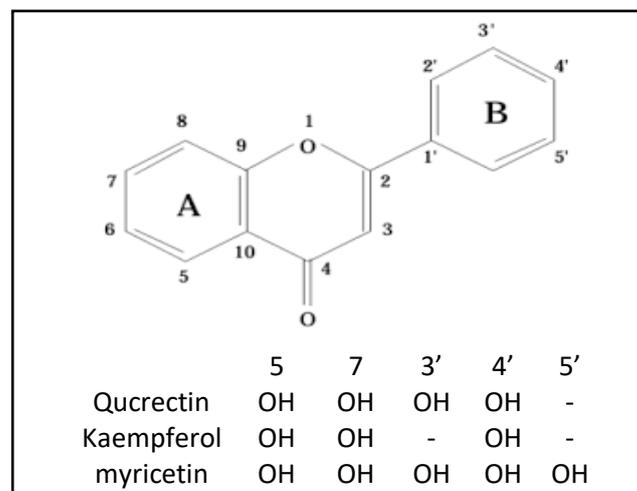


Figure 04 : Structures chimiques des flavonols (Di Carlo et al., 1999).

b. Flavones

Les flavones ont une double liaison entre C2 et C3 et sont les flavonoïdes les moins communs. Les flavones se distinguent des flavanols par l'absence de OH en C3. Les flavones se trouvent essentiellement dans le céleri, le persil et quelques fines herbes (Crozier et al., 2009)

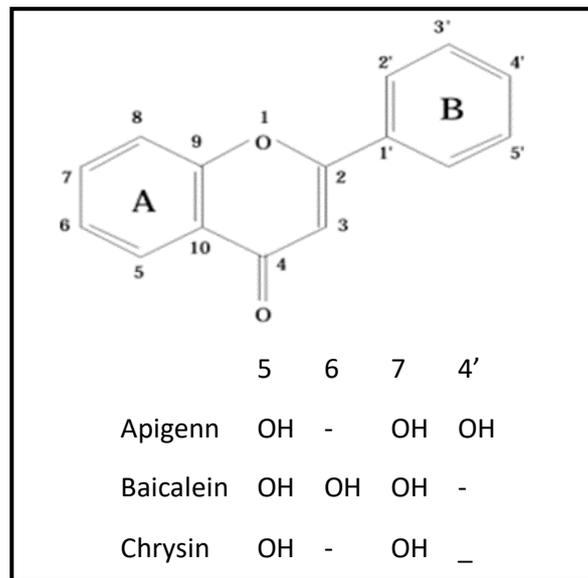


Figure 05 : Structures chimiques des flavones (Di Carlo et al., 1999).

c. Flavan-3-ols

Les flavan-3-ols ou flavanols sont un sous-groupe de flavonoïdes avec un carbone C3 saturé dans l'hétérocycle C. Ils représentent la sous-classe de flavonoïdes la plus complexe allant des simples monomères (catéchine et épicatechine), aux polymères de proanthocyanidines qui sont connus aussi comme des tanins condensés (D'Archivio et al., 2007).

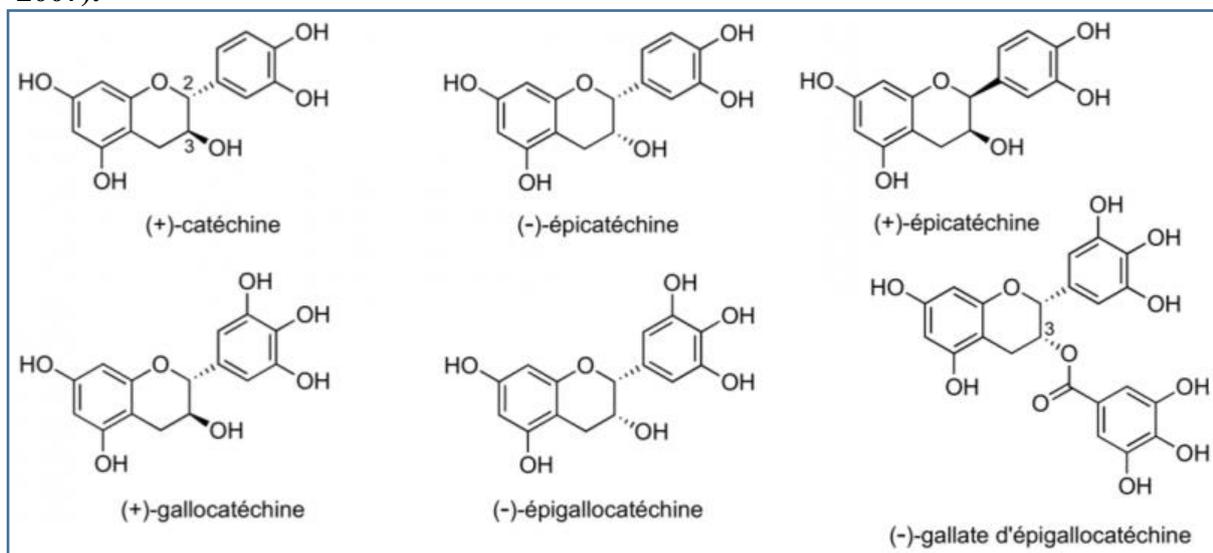


Figure 06 : Structures chimiques de certains flavan-3-ols. (Crozier et al., 2009).

d. Anthocyanes

Les anthocyanes sont des pigments hydrosolubles, responsables de la plupart des couleurs rouge, bleu et violet des fruits, légumes et fleurs (Mazza et al., 2004). Les anthocyanes sont largement distribués dans l'alimentation humaine, ils se retrouvent dans le vin rouge, certaines variétés de céréales et certains légumes mais ils sont plus abondants dans les fruits (D'Archivio et al., 2007).

Les anthocyanes englobent les anthocyanidines et les anthocyanosides. Les anthocyanidines sont des flavonoïdes contenant un hétérocycle pyrrole, alors que les anthocyanosides se différencient par la présence d'un sucre. La pélagonidine (couleur rouge-orange), la cyanidine (couleur rouge magenta) et la delphinidine (couleur mauve) représentent les anthocyanidines les plus courantes (Crozier et al., 2008).

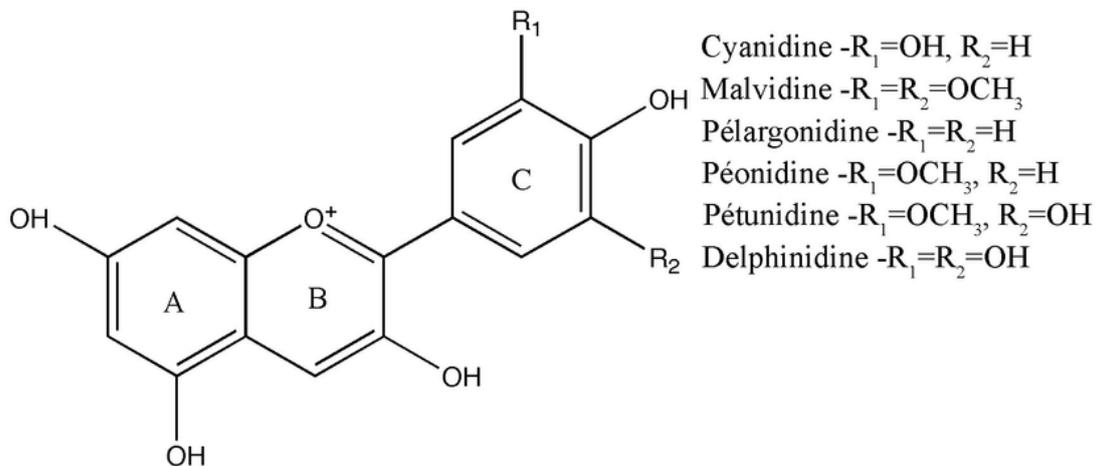


Figure 07 : Structures chimiques des anthocyanidines les plus courantes (Tsao, 2010)

✓ Propriétés biologiques des anthocyanes

- Ils sont doués de propriétés Vitaminique P : augmentent la résistance des capillaires et diminuent leur perméabilité.
- En cosmétologie, ils sont employés comme activateurs de la microcirculation et agents adoucissants (par exemple les anthocyanes du bleuet).
- Propriétés anti-œdémateuses. Leur activité anti-oxydante laisse supposer que leur apport par l'alimentation pourrait jouer un rôle bénéfique dans la santé humaine, notamment dans le domaine des risques cardiovasculaires. (Crozier et al., 2006).

- Augmentent la régénération du pourpre rétinien (favorise la vision nocturne) activité antibactérienne et antivirales.
- Leur fort pouvoir colorant, leur solubilité en milieu aqueux et leur absence de toxicité font des anthocyanosides des colorants naturels susceptibles de remplacer les colorants synthétiques utilisés dans l'industrie agroalimentaire. **(Jean-François et al.,2019).**

e. Propriétés biologiques des flavonoïdes

Les flavonoïdes ont un rôle très important pour la santé humaine. Ils sont efficaces pour lutter contre les inflammations chroniques, les maladies allergiques, les maladies coronariennes et le cancer **(Ebadi, 2001)**, **(Ghedira, 2005)**. Certains flavonoïdes ont également démontré un potentiel d'agent vasodilatateur **(Woodman et Chan, 2004)**. Ces composés sont des bons inhibiteurs d'enzymes et sont reconnus pour leurs propriétés antiseptiques et antiinflammatoires **(Massaux, 2012)**.

2.1.2.3. Alcools phénoliques

Les alcools phénoliques sont des composés qui possèdent au moins une fonction alcool et une fonction phénol. Le tyrosol (4-hydroxyphényléthanol) et l'hydroxytyrosol (3,4 dihydroxyphényléthanol) sont les principaux ; alcools phénoliques. Ils sont contenus principalement dans de l'huile d'olive extra vierge (40,2 et 3,8 mg/kg respectivement) **(D Archivio et al., 2007)**, **(Cabrini et al., 2001)**.

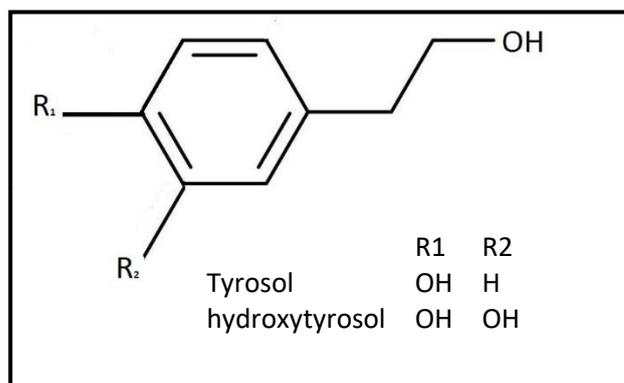


Figure 08 : Structures chimiques des principaux alcools phénoliques (D Archivio et al., 2007)

2.1.2.4. Stilbènes

Les stilbènes sont formées de deux noyaux benzéniques liés par une molécule d'éthanol ou d'éthylène **(Moreno et Peinado, 2012)**. Ils sont produits par les plantes en réponse à une infection par des agents pathogènes ou à une variété de conditions de stress **(D Archivio et al.,**

2007), (Delmas et al., 2006), (Bavaresco, 2003). Le représentant principal des stilbènes est le resvératrol (3,5,4'-trihydroxystilbène) qui se présente sous forme d'isomère cis et trans.

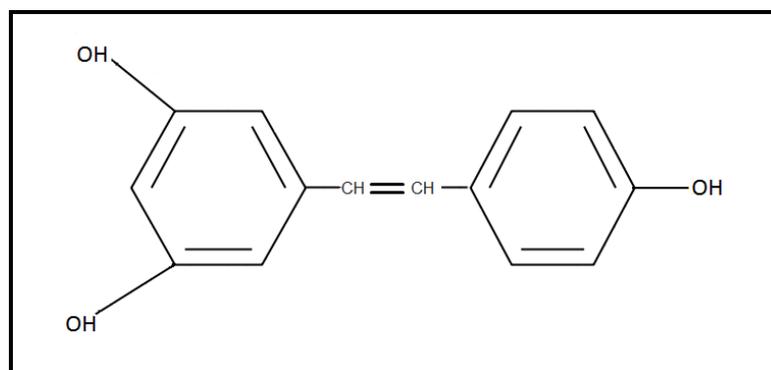


Figure 09 : Structure chimique du resvératrol (Moreno et Peinado, 2012)

2.1.2.5. Lignanes

Les lignanes sont produits par dimérisation oxydante de deux unités de phénylpropane. Ils sont principalement présents dans la nature sous la forme libre, alors que leurs dérivés glycosides ne sont qu'une forme mineure. L'intérêt pour les lignanes augmente en raison des applications potentielles en chimiothérapie et divers autres effets pharmacologiques (D Archivio et al., 2007).

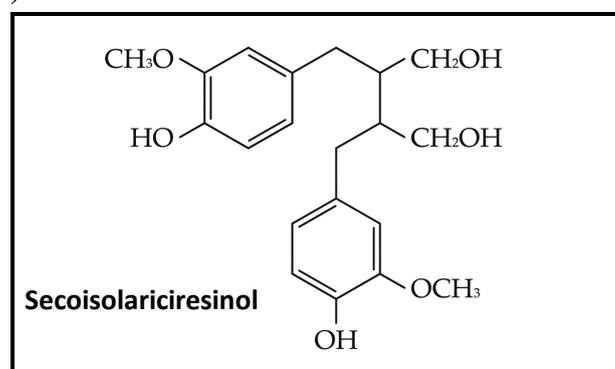
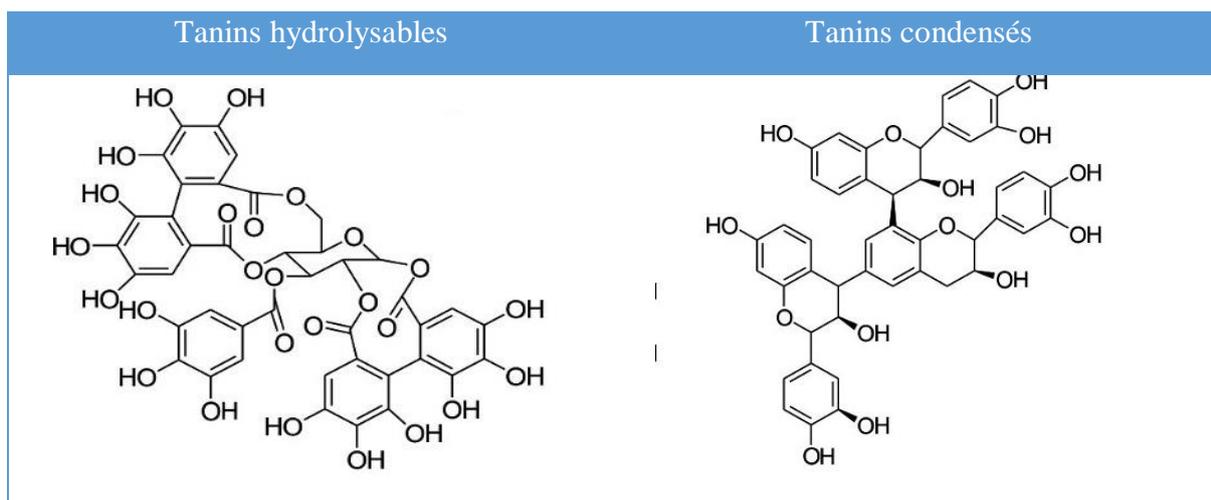


Figure 10 : Structure chimique des lignanes (D Archivio et al., 2007).

2.1.2.6. Tanins

Les tanins sont des substances végétales de la famille des polyphénols, le plus souvent hydrosolubles, ils possèdent la capacité de précipiter les protéines, les alcaloïdes, et les polysaccharides. Ils sont utilisés par les plantes supérieures comme moyen de défense chimique contre les parasites et une protection contre les prédateurs (herbivores et insectes) (Paolini et al., 2003) ; (Bruneton, 2009) ; (Ozcan et al., 2014). Sur le plan structural, les tanins sont divisés en deux groupes : les tanins hydrolysables et les tanins condensés (Sereme et al., 2008)

Tableau 02 : les tanins hydrolysables et les tanins condensés (Sereme et al., 2008)



a. Tanins hydrolysables

Les tanins hydrolysables sont des polyesters de glucides et d'acides phénols, ils sont facilement scindés par les enzymes de tannases en oses et en acide phénol. Selon la nature de celui-ci on distingue : les tanins galliques et les tanins ellagiques (**Paris et Hurabielle, 1981**). Les tanins galliques (Gallo tanins) : ils donnent par hydrolyse, des oses et de l'acide gallique. Les tanins ellagiques (Ellagitanins) : ils sont scindés par les enzymes, en oses et en acide ellagique (**Paris et Hurabielle, 1981**).

b. Tanins condensés

Ou tanins catéchiqes Ils se diffèrent fondamentalement des tanins hydrolysables car ils ne possèdent pas de sucre dans leur molécule et leur structure est voisine de celle des flavonoïdes. Il s'agit des polymères flavaniques constitués d'unités de flavan-3-ols liées entre elles par des liaisons carbone-carbone. Les proanthocyanidols ont été isolés ou identifiés dans tous les groupes végétaux, gymnospermes et fougères (**Bruneton, 1999**)

c. Propriétés biologiques des tanins

La propriété astringente des tanins est à la base d'autres propriétés (vulnérable, anti-diarrhéique, etc.) ; elle permet la cicatrisation, l'imperméabilisation de la peau et des muqueuses, favorise la vasoconstriction des petits vaisseaux (**Paolini et al., 2003**). En outre, les tanins ont un très grand pouvoir antibactérien (**Bassene et al., 1995**) ; (**Baba Moussa et al., 1998**) ; (**Kolodzie et al., 1999**), antiviral (**Pousset et al., 1993**) ; (**Hong et al., 2000**), anti-inflammatoire (**Mota et al., 1985**) et une activité antimutagène (**Kaur et al., 2000**). Les plantes riches en tanins sont utilisées dans les cas de rhume, de maux de gorge, les problèmes de

sécrétions trop importantes, les infections internes ou externes, les blessures, les coupures et les brûlures (Bruneton, 1999).

2.1.3. Propriétés biologiques et thérapeutiques des polyphénols

Les polyphénols attirent de plus en plus l'attention en tant que des agents potentiels pour la prévention et le traitement des maladies liées au stress oxydatif. Au cours des deux dernières décennies, les polyphénols ont été largement étudiés et plusieurs bioactivités de ces composés ont été relevées (Li et al., 2014). Les polyphénols sont des antioxydants qui ont plusieurs propriétés biologiques : anti-diabétique, anticancéreuse, anti-inflammatoire, cardioprotectrice, antivirales antiasthmatique, antiseptique, hépato-protecteur, antifongique, antibactériennes, antivirales etc. (Kumar Pandey, 2013).

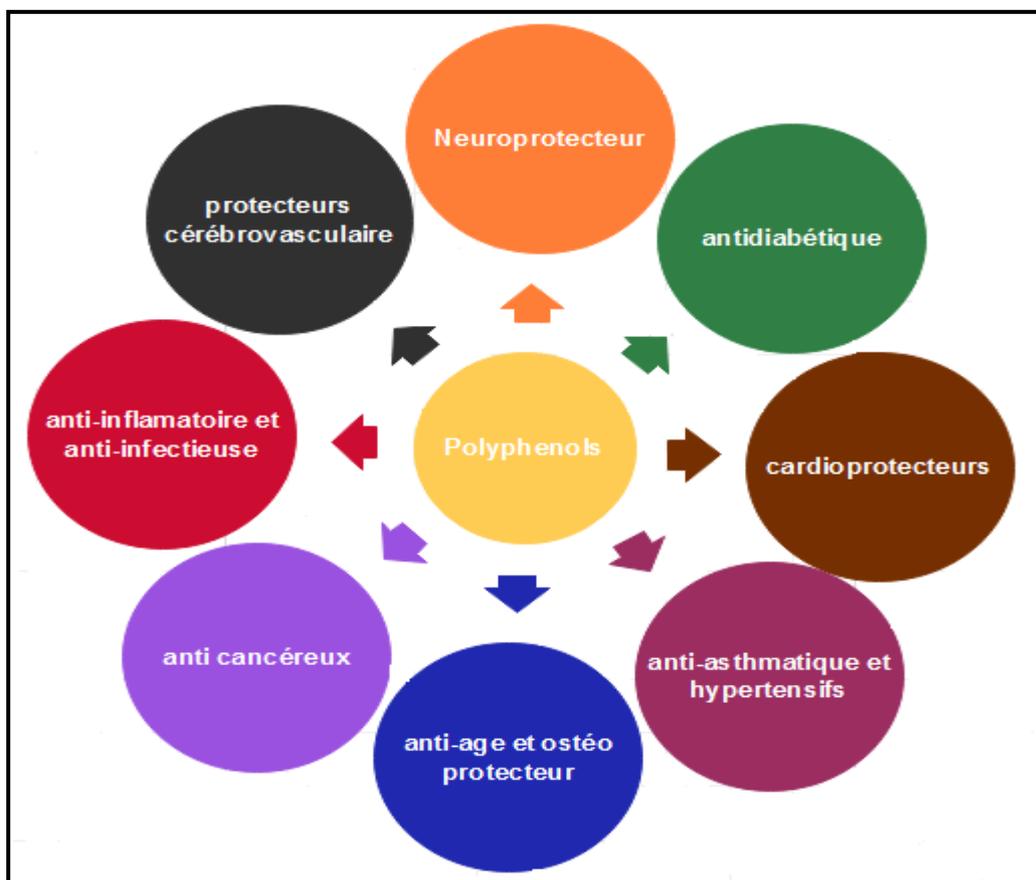


Figure 11 : Propriétés biologiques et thérapeutiques des polyphénols. (Kumar et Pandey, 2013).

2.1.4. Principales potentialités biologiques des composés phénoliques

a. Activité antioxydant

Les antioxydants sont des composés chimiques présents dans l'organisme adaptés à la modulation de l'oxydation des biomolécules (Syed, 2015). Les antioxydants peuvent être classés selon leurs modes d'actions tels que : l'interruption de la chaîne de propagation des réactions radicalaires par chélation des métaux de transition, désactivation des espèces oxygénées réactives, inhibition de l'activité des enzymes de peroxydation et abaissement de la pression partielle de l'oxygène (Fidelis, 2001). En outre, la classification des antioxydants est divisée selon leurs origines en deux types d'antioxydants ; endogènes comme les enzymatiques notamment : la catalase, la glutathion peroxydase et le superoxyde dismutase. Par contre les antioxydants exogènes (nutritionnels) sont présentés par les vitamines (vitamine A, E, et C), les oligo-éléments (le sélénium, le cuivre, le zinc) et les polyphénols (Desmier, 2016). Particulièrement, la nature de la chaîne substituée de cycle benzénique des polyphénols confère à la fonction phénol un caractère plus acide que les groupements alcool : elle donne donc facilement un proton H⁺ pour former l'ion phénoxy. Cette propriété chimique donne aux composés phénoliques leur caractère antioxydant. En perdant un hydrogène au profit des lipides LOO^o, ils les stabilisent sous forme d'hydroperoxydes LOOH et inhibent les réactions de propagation de la chaîne d'oxydation. (Fidelis, 2001).

Les polyphénols sont d'excellents piègeurs des ERO et de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre (Haleng et al., 2007). Les polyphénols grâce à leur propriété antioxydante jouent un rôle dans la santé humaine soit en tant que composants de la ration alimentaire, soit en entrant dans la composition de médicaments ou bien dans l'utilisation en agroalimentaire. Cependant, ils interviennent dans le végétal lui-même pour neutraliser les radicaux libres formés à la suite de stress. Ainsi, les flavonoïdes participent à la régulation de l'état d'oxydation à l'intérieur de la mitochondrie, ils interviennent aussi dans l'expression de gènes codant certaines superoxyde-dismutantes mitochondriales, enzymes protectrices de dégrader l'anion superoxyds (Macheix et al., 2005)

b. Activité antimicrobienne

Les polyphénols présentent une activité antimicrobienne et antifongique importante (Hopkins, 2005). En effet, certains composés comme la catéchine, la quercétine et l'acide gallique sont dotés d'un effet important sur les souches E. coli, P. aeruginosa et S. aureus (Ksouri et al., 2009). Par ailleurs, les composés phénoliques et les quinones qui en dérivent par

oxydation peuvent se lier aux protéines et bloquent ainsi les activités enzymatiques des micro-organismes (Macheix et al., 2005).

c. Activité antivirale

Les polyphénols sont reconnus pour leurs propriétés antivirales, en particulier, l'acide salicylique joue simultanément un rôle important comme messenger intracellulaire déclenchant l'induction de l'ensemble des mécanismes qui permettent à la plante de se défendre vis-à-vis des virus comme la mosaïque du tabac (Macheix et al., 2005). Par ailleurs, les polyphénols de *Centaurea aegyptiaca* L. présentent une activité antivirale contre le virus de l'hépatite A (HAV) (Omar et al., 2016). Certains flavonoïdes tels que la catéchine, la strictinine inhibent l'activité du virus de l'influenza (Chen et al., 2015).

d. Activité anti-inflammatoire

Différents travaux ont montré l'activité anti inflammatoire des composés phénoliques (Ibrahim et al., 2017). Des propriétés anti-inflammatoires sont attribuées au flavonoïde epigallocatechin-3- gallate (EGCG) (Im et al., 2012), au lipide phénolique (LDT11) (De Souza et al., 2018) au kaempférol (Wang et al., 2013) et au acide acétylsalicylique (Nauman et al., 2018).

e. Activité anticancéreuse

Certaines molécules phénoliques d'origine végétale comme les phytoestrogènes des légumineuses ayant des activités anticancéreuses (Macheix et al., 2005). En outre, Des études in vitro ont permis de montrer que les acides phénoliques tels que l'acide caféique diminuent la prolifération des cellules cancéreuses de HeLa (The human cervical cancer cell line, HeLa) (Ye et al., 2010). Autres résultats suggèrent que epigallocatechin-3-O-gallate EGCG empêchent les récepteurs épidermiques (EGFR) responsables de l'activité de la tyrosine kinase (Filippi et al., 2017).

f. Activité photoprotective

Pratiquement tous les flavonoïdes, spécialement les flavones et les flavanols, absorbent fortement les rayons ultraviolets UVB (Macheix et al., 2005). L'activité photoprotective c'est la capacité d'un produit à protéger la peau contre les rayonnements UVB et UVA. Cette activité est déterminée par le facteur de protection solaire (FPS) ou SPF (Sun Protection Factor) qui indique le niveau de protection des produits contre les dommages induits par les UVB, principalement contre le coup de soleil (Afssaps, 2011). De plus, le facteur de protection solaire

est un indice qui permet de classer les produits de protection solaire en quatre catégories (tableau 03). Ainsi, plus l'indice FPS est élevé plus la protection solaire contre le coup de soleil est importante (Mbanga et al., 2014)

Tableau 03 : catégorie de protection solaire (Mbanga et al., 2014)

Catégorie	Facteur de Protection Solaire FPS
Faible protection	2-15
Moyenne protection	15-30
Haute protection	30-50
Très haute protection	>50

g. Activité insecticide

Les insectes ravageurs des denrées, majoritairement des coléoptères peuvent causer la perte totale d'un stock, parmi ces insectes les plus redoutables, le tribolium brun de la farine *Tribolium confusum*. Le moyen le plus courant pour limiter leurs activités est l'usage des pesticides dont les effets indésirables sont malheureusement très nombreux, l'intoxication humaine en est une principale. Au cours des deux dernières décennies, de nombreux travaux ont été menés dans le but de rechercher des méthodes de protection alternatives de la santé humaine et de l'environnement (Kellouche, 2005) ; (Ngamo et Hance, 2007) ; (Hedjal, 2014) ; (Khelfane, 2014).

h. Autres activités biologiques

Il existe d'autres méthodes d'évaluation de l'activité biologique telles que l'activité antidiabète, l'activité cardio-protectrice, l'activité anti-allergique et l'activité anti-ulcérogène (capables de protéger la muqueuse gastrique contre divers agents ulcérogènes).

2.2. Alcaloïdes

Les alcaloïdes représentent un ensemble de molécules qui renferment du carbone, de l'hydrogène et plus spécialement, de l'azote. D'après (Poisson, 2017), un alcaloïde doit répondre à cinq critères : rattachement aux molécules organiques, présence d'azotes, formation de sels, activité physiologique, obtention de dérivés insolubles avec certains réactifs dits « réactifs généraux des alcaloïdes ». A l'exception de caféine et de colchicine, non salifiables, qui sont des assimilées aux alcaloïdes par la plupart des chimistes.

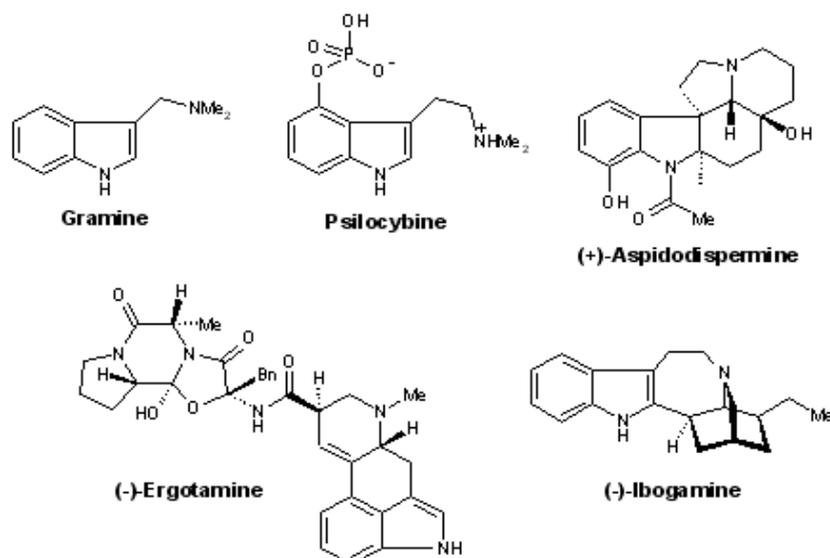


Figure 12 : différent famille des alcaloïdes

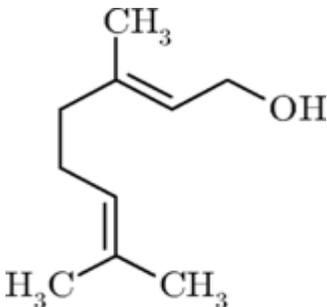
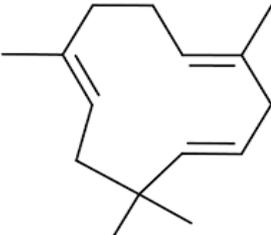
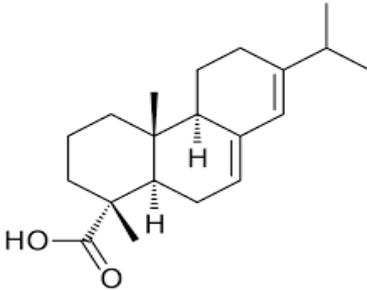
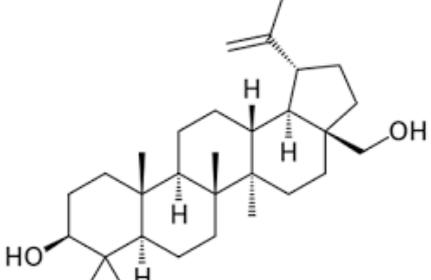
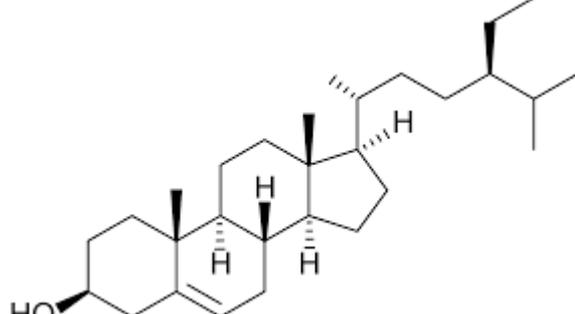
➤ Propriétés biologiques des alcaloïdes

Les drogues à alcaloïdes ont une importance considérable et thérapeutique. Certaines agissent au niveau des propriétés anti-tumorales et antioxydantes. Elles agissent à faibles doses, mais peuvent même être très toxiques à très faible dose (**Bouhadjera, 2005**). Plusieurs médicaments utilisés sont des alcaloïdes naturels, ils affectent chez l'Homme le système nerveux, particulièrement les transmetteurs chimiques tels que l'acétylcholine, l'acide γaminobutyrique (GABA), dopamine et la sérotonine, etc. Les alcaloïdes présentent plusieurs activités pharmacologiques : anti-malaria (quinine), anti-hypertensive (réserpine), antitussive (codéine), détressant cardiaque, stimulant centrale (caféine), diurétique, anesthésiant local (cocaïne), narcotique (morphine), anti-tumeur, sympathomimétique (éphédrine), etc. (**Badiaga, 2011**)

2.3. Terpènes (Huiles essentielles)

Les terpènes sont des hydrocarbonés naturels, de structure soit cyclique soit à chaîne ouverte. Leur molécule de base est l'isoprène de formule C_5H_8 (**Hellal, 2011**). Le nombre d'unités isopréniques engagées dans la formation d'un composé permet un classement de ce substances naturelles (**Mebarki, 2010**), comme l'indique le tableau suivant :

Tableau 04 : classement des terpènes (Guignard, 1996) ; (Gravot, 2009) ; (Coulerie, 2012) ; (Betina, 2014).

Composé	Exemple
<p>Monoterpènes (C10)</p>	 <p>Géranol</p>
<p>Sesquiterpènes (C15)</p>	 <p>Humulène</p>
<p>Diterpènes (C20)</p>	 <p>Acide abiétique</p>
<p>Triterpènes (C30)</p>	 <p>Betuline</p>
<p>Tétraterpènes (C40)</p>	 <p>Sitostérole</p>

Les HE sont issus du métabolisme secondaire des plantes, dont les terpènes (principalement les monoterpènes) représentent la majeure partie (environ 90 %) de leurs composants (**Hamdani, 2012**). Elles ne participent pas directement à la croissance des plantes, mais elles sont impliquées dans leurs mécanismes de défense contre les attaques de microbes ou d'insectes (**Guinoiseau, 2010**). Les HE sont produits dans le cytoplasme des cellules sécrétrices et s'accumulent en général dans des cellules glandulaires spécialisées (**Brunetton, 1999**).

D'après (**Smadja, 2009**), l'appellation « Huile » est due au caractère visqueux et hydrophobe, « Essentielle » est due au caractère principal typique de la fragrance.

➤ **Propriétés biologiques des HE**

Les HE peuvent être utilisées directement comme agents thérapeutiques (**Bardeau, 2009**) ; (**Hamid et al., 2011**) mais aussi comme matières premières pour la synthèse de principes actifs (**Goetz, 2007**). L'utilisation des HE dans différentes pathologies (digestives, infectieuses...) fait appel à leurs propriétés : anti-infectieuse, antalgique, sédative, antispasmodique (**Steflitsch et Steflitsch, 2008**) ; (**Bardeau, 2009**) ; (**Le Hir et al., 2009**), anti Leishmania (**Aloui et al., 2016**) et elles sont considérées comme agents antimicrobiens à large spectre (**Randhawa et Alghamdi, 2011**).

L'activité antioxydante des HE est exploitée dans la lutte contre le stress oxydatif qui est impliqué dans certaines maladies dégénératives comme les cancers, les accidents vasculaires cérébraux, l'arthrose, les maladies d'alzheimer et de parkinson (**Behl, 1999**) ; (**Rezaie et al., 2007**)

Les HE sont également utilisés en milieu clinique pour soigner des maladies inflammatoires (**Hart et al., 2000**) ; (**Zhang et al., 2006**).

Elles sont aussi utilisées dans la lutte biologique contre les ravageurs (comme biopesticide) (**Miresmailli et al., 2006**) ; (**Dubey et al, 2008**) ; (**Lubbe et Verpoorte, 2011**).

3. Mécanisme d'action des antioxydants

Les mécanismes d'action des antioxydants sont divers, incluant le captage de l'oxygène singulet, la désactivation des radicaux par réaction d'addition covalente, la réduction de radicaux ou de peroxydes, la complexation d'ions et de métaux de transition. Cet intérêt a plusieurs origines ; en tant que constituants alimentaires, ces antioxydants naturels semblent

contribuer de manière significative à la prévention des maladies telles que le cancer ou encore des maladies cardiovasculaires (AMADOU, 2005).

Les polyphénols surtout expriment des propriétés antioxydantes par :

-Le piégeage direct des espèces réactives de l'oxygène (ERO) : ce processus consiste en une liaison polyphénols-ERO aboutissant à la stabilisation de l'espèce réactive de l'oxygène, par le transfert d'électrons ou de proton, du polyphénol vers l'ERO (SHERWIN, 1976).

- La suppression de la formation des ERO par l'inhibition de quelques enzymes ou par chélation des ions métalliques, impliqués dans leur production : Les phénomènes d'interaction polyphénols-protéines ont été largement étudiés in vitro, le mécanisme d'inhibition des lipoxgénases par la quercétine n'est pas dû à une complexation ou à une oxydation du Fe^{2+} , mais plutôt à une inhibition irréversible résultant de liaisons covalentes entre l'enzyme et les dérivés oxydés de la quercétine. Il est bien connu que le catéchol et le gallol et plusieurs dérivés fonctionnalisés (incluant la plupart des composés polyphénoliques) sont des chélateurs efficaces des métaux.

-La protection des systèmes de défense antioxydants de l'organisme : Représente une principale caractéristique des polyphénols, ces derniers sont des agents antioxydants très puissants. Ils sont capables de piéger les radicaux libres et d'activer les autres antioxydants présents dans le corps. Cette même activité antioxydante permet aux une bonne circulation sanguine, coordonne l'activité du système immunitaire avec celle du cerveau et module la communication entre les cellules du corps.

-Apport d'atomes d'hydrogène disponibles dans les substituants hydroxyles de leurs groupes phénoliques pour former des composés stables : les polyphénols sont facilement déprotonés en présence du fer et forment des complexes très stables. Puisque les ligands de polyphénol stabilisent fortement les ions Fe^{+3} plus que les ions Fe^{+2} , les complexes catécholates et gallates des ions Fe^{+2} sont rapidement oxydés en présence de l'oxygène O_2 pour former le complexe Fe^{+3} polyphénol, le processus généralement désigné sous le nom de l'autooxydation (SANDHAR et al., 2011).

-réaction de réduction de l'oxydant par transfert d'électrons pour stopper l'oxydation : une fois ligand de catécolate ou de gallate au Fe^{+3} , le polyphénol peut réduire le fer en Fe^{+2} . Ce processus de réduction de fer est souvent attribué à l'activité antioxydante et prooxydante des composés phénoliques (EL-HACI, 2015).

4. Les techniques d'extraction des molécules bioactives

Les techniques d'extraction employées dans l'extraction des molécules bioactives peuvent être classées en deux catégories (**Cheok et al., 2014**) :

- Les techniques conventionnelles qui sont basées sur la solubilité d'un soluté dans un solvant. Ces techniques utilisent souvent une grande quantité de solvant pour extraire le soluté désiré. Les techniques conventionnelles se résument en extraction par macération, soxhlet, reflux ou la combinaison de ces techniques.
- Les techniques vertes « greens technologies » qui donnent plus d'efficacité, moins de temps et utilisent des matières premières renouvelables, par conséquent moins de pollution. Les techniques vertes se résument essentiellement en extraction assistée par ultrasons (UAE), extraction assistée par micro-ondes (MAE), extraction accélérée par solvant (ASE) et extraction par fluide supercritique (SFE) (**Ligor et al., 2018**).

4.1. Les techniques conventionnelles d'extraction des molécules bioactives

a. Distillation

C'est une pratique très ancienne utilisant la vapeur d'eau pour récupérer les principes volatiles. De nos jours cette technique traditionnelle est encore utilisée à Constantine pour l'extraction de certaines plantes aromatiques (**Benzeggouta, 2014**).

b. Décoction

Elle convient pour l'extraction de matières végétales dur ou très dur : bois, écorce, racines, ou des plantes avec des constituants peu solubles. Elle consiste à faire bouillir les plantes fraîches ou séchées dans de l'eau pendant 10 à 30 min, pour bien extraire les principes médicinales (**Baba-Aïssa, 2000**) ; (**Kraft et Hobbs, 2004**).

c. Infusion

L'infusion est une méthode d'extraction des principes actifs ou des arômes d'un végétal par dissolution dans un liquide initialement bouillant qui se refroidi (**Nguyen, 2010**). Après cette opération, on filtre le produit pour obtenir un infusé (**Pradal, 2016**).

d. Macération

La macération est une extraction solide-liquide dans lequel le composé bioactif (soluté) à l'intérieur de la matière végétale est extrait par un solvant spécifique pendant une période de temps bien déterminée. L'efficacité du processus de macération est déterminée par deux facteurs principaux la solubilité et la diffusion.

La macération est le choix le plus fréquent des chercheurs vu la simplicité de la mise d'un système d'extraction par macération.

L'inconvénient de la macération est la longue durée d'extraction réduite toutefois par agitation (Cheok et al., 2014).

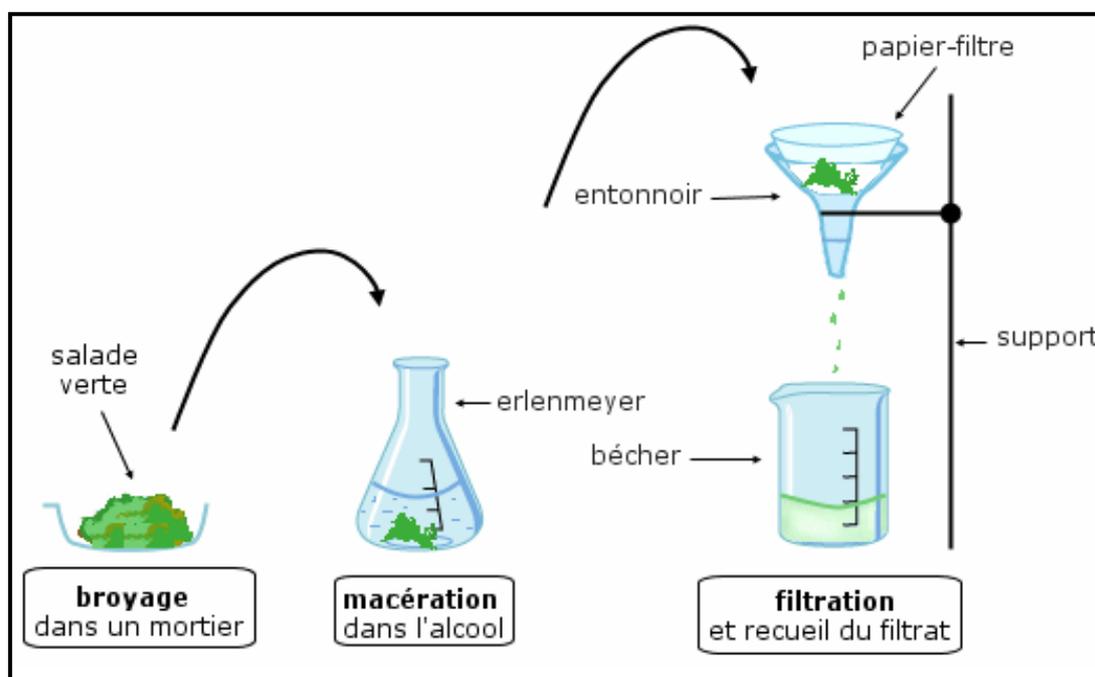


Figure 13 : méthode de macération

e. Extraction par reflux et par soxhlet

L'extraction par reflux ainsi que par Soxhlet est basée sur un procédé de distillation qui est largement utilisé dans les laboratoires et les industries alimentaires et non alimentaires (Cheok et al., 2014). Le procédé 'L'extraction par Soxhlet diffère de l'extraction par reflux par le placement de la matière végétale dans une cartouche et non pas dans le ballon.

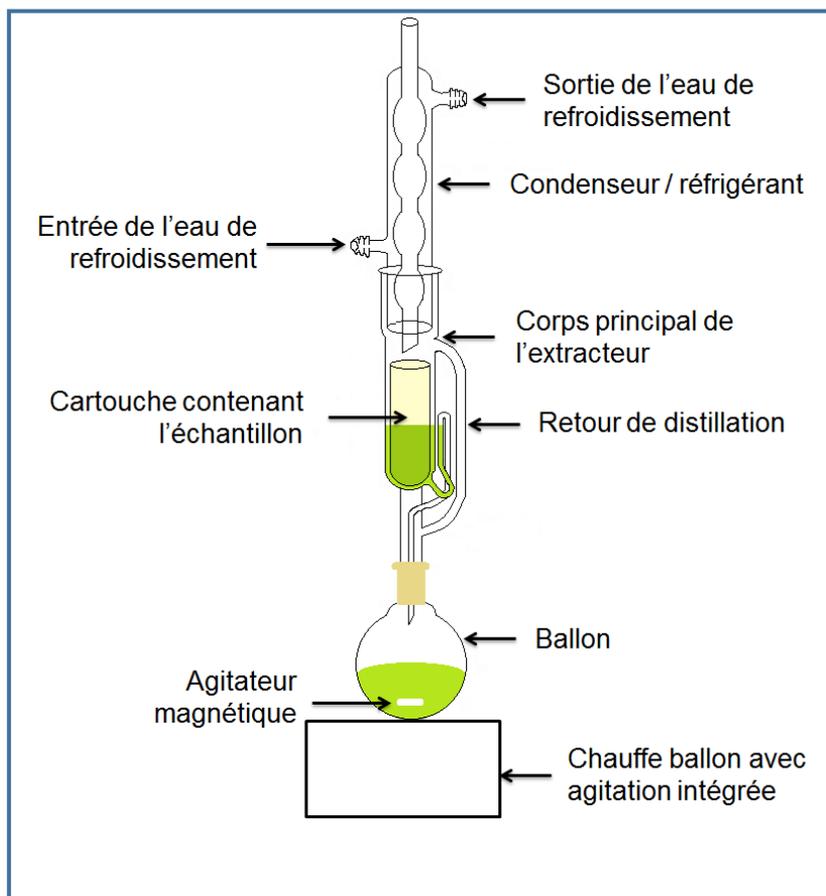


Figure 14 : Représentation schématique d'un extracteur Soxhlet (Cheok et al., 2014).

f. Extraction par méthodes d'extraction conventionnelles successives

Cette technique consiste à utiliser deux méthodes d'extraction conventionnelles successivement dans le but d'obtenir des molécules bioactives hautement purifiées (Cheok et al., 2014).

4.2. Techniques vertes d'extraction des molécules bioactives

a. Extraction assistée par ultrasons (UAE)

L'extraction assistée par ultrasons consiste à traiter sous ultrasons un solide, sec ou humide, en contact avec un solvant. Le phénomène des ultrasons consiste à créer des bulles de cavitation dans le solvant permettant de dénaturer la paroi de la cellule végétale. Les ultrasons permettent d'accélérer l'extraction et de réduire le ratio solvant/soluté ce qui conduit à un meilleur rendement d'extraction des composés bioactifs (Cheok et al., 2014).

Deux types d'équipements à ultrasons sont couramment utilisés dans les laboratoires. Le premier est le bain à ultrasons qui est couramment utilisé pour la dispersion de solides dans un

solvant ou pour le dégazage des solutions. Le second équipement, une sonde à ultrasons, est beaucoup plus puissante en raison d'une intensité ultrasonore délivrée sur une petite surface (pointe de la sonde) par rapport au bain à ultrasons (Cheok et al., 2014).

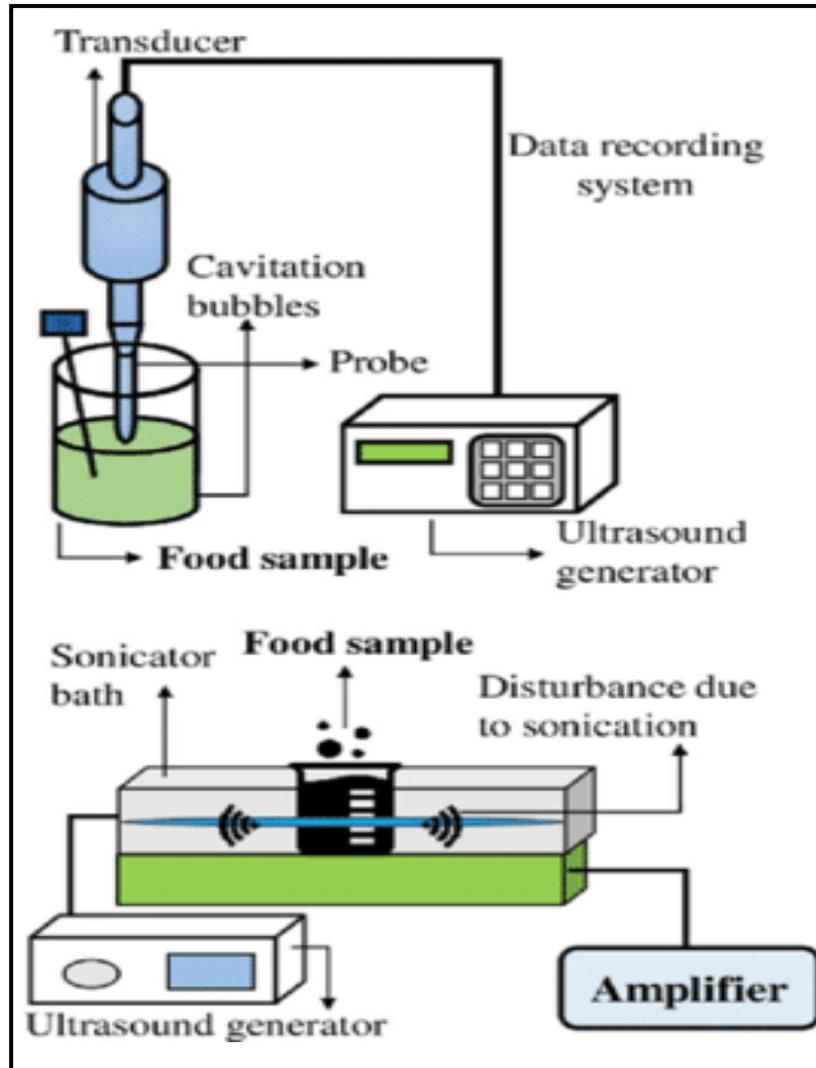


Figure 15 : méthode d'extraction assistée par ultrasons (Cheok et al., 2014).

➤ **Paramètres qui influent l'extraction assisté par ultrason**

Le choix approprié du solvant et de la température permet une meilleure extractibilité des composés phénoliques. De plus, l'optimisation des paramètres d'extraction assistée par ultrasons tels que la fréquence, la puissance des ultrasons, le temps d'extraction ainsi que la distribution d'ondes ultrasonores permet aussi d'augmenter le rendement d'extraction (Wang et Weller, 2006).

b. Extraction assistée par micro-ondes (MAE)

Les micro-ondes sont des ondes électromagnétiques non ionisantes avec une gamme de fréquences de 0,3 à 300 GHz. Les micro-ondes sont capables de pénétrer dans les biomatériaux et de générer de la chaleur en interagissant avec les molécules polaires comme l'eau. L'interaction entre les micro-ondes et les molécules polaires conduit à un sur chauffage interne et une perturbation de la structure cellulaire facilitant la diffusion du composé bioactif à partir de la matrice végétale (Cheok et al., 2014) ;(Takeuchi et al., 2009).

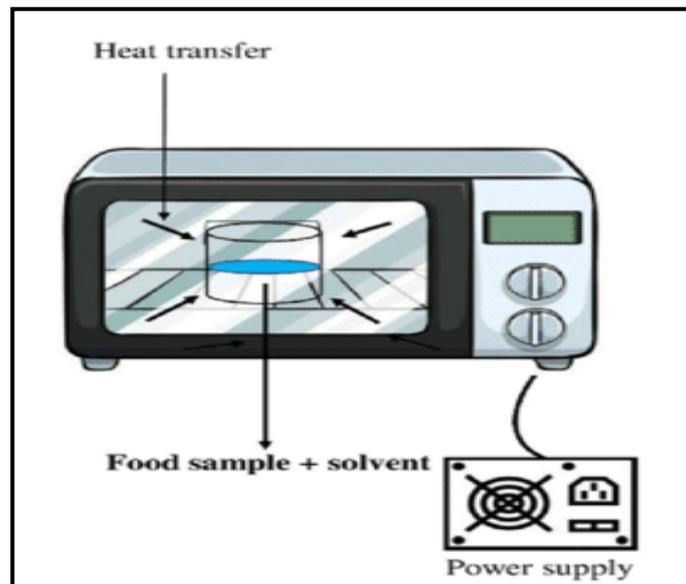


Figure 16 : méthode d'extraction par micro-onde (Michel, 2011)

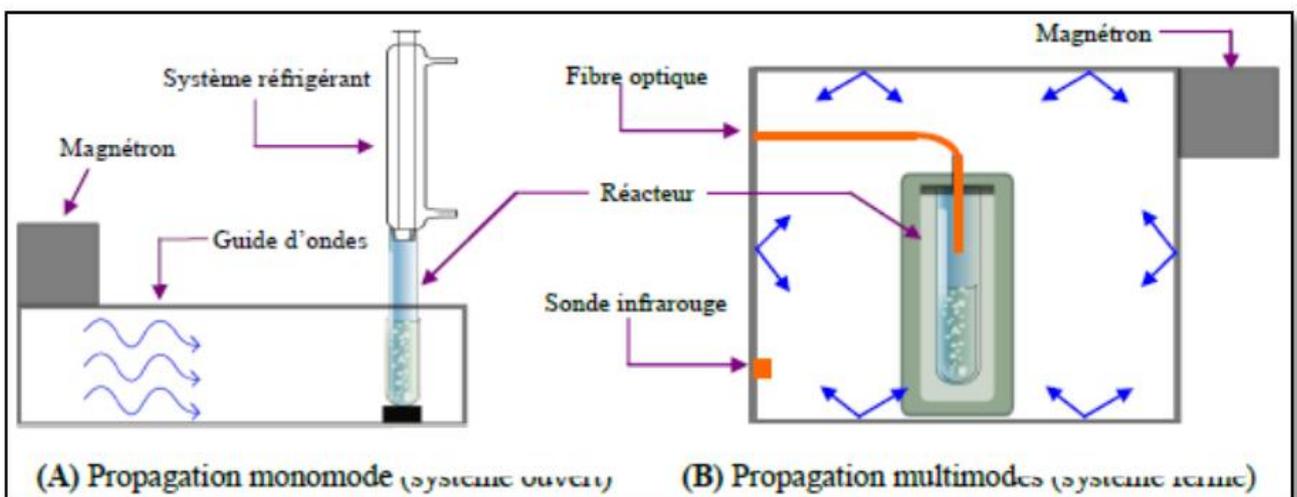


Figure 17 : Schemat d'un four micro-ondes respectivement monomode (A) et multimode (B) (Mandal et al.,2007).

➤ **Facteurs influencent l'extraction assistée par micro-ondes.**

Le rendement d'extraction peut être influencé par certains facteurs (**Eskilsson et Bjorklund, 2000**) ; (**Wang et al., 2010**) tels que :

- La nature et le volume du solvant : Le choix du solvant dépend de la solubilité de la matrice, de l'interaction matrice-solvant et surtout de la capacité du solvant à absorber les micro-ondes. Le volume du solvant doit être suffisant pour garantir que l'échantillon est bien immergé au cours du processus d'extraction.
- Le temps d'extraction : Le temps d'extraction est extrêmement court. En augmentant la durée d'extraction, un risque de dégradation peut se produire.
- La température d'extraction : Une augmentation de la température induit une diminution de la viscosité des solvants et par conséquent une meilleure diffusion de celui-ci dans les parties internes de la matrice.
- La puissance d'irradiation : Elle est généralement minimisée pour éviter d'atteindre des températures d'extraction trop élevées et à l'inverse, augmentée pour diminuer le temps d'extraction ; – La nature de la matrice : La présence d'eau dans les échantillons améliore les taux de récupération des composés cibles (**Eskilsson et Bjorklund, 2000**) ; (**Wang et al., 2010**).

➤ **Avantages et inconvénients de l'extraction assisté par microonde**

L'extraction par micro-onde présente plusieurs avantages, à savoir : la rapidité (temps d'extraction d'ordre de secondes), la réduction de la consommation du solvant et l'amélioration du rendement d'extraction (**Wang et Waller, 2006**), (**Grigonis et al., 2005**). Cependant, il est à noter que la température élevée (100-150°C) pose des problèmes quand il s'agit de l'extraction des antioxydants (**Reighar et olesik, 2006**).

c. Extraction accélérée par solvant (ASE)

L'extraction accélérée par solvant (ou PLE : extraction par liquide pressurisé) est une technique d'extraction moderne utilisée pour l'extraction des molécules bioactives en utilisant des solvants à haute température et haute pression, mais sans atteindre le point critique (**Ligor et al., 2018**). L'extraction accélérée par solvant se caractérise par un temps d'extraction court (15-25 minutes) et un volume réduit de solvant utilisé (15-45 ml) (**Cheok et al., 2014**).

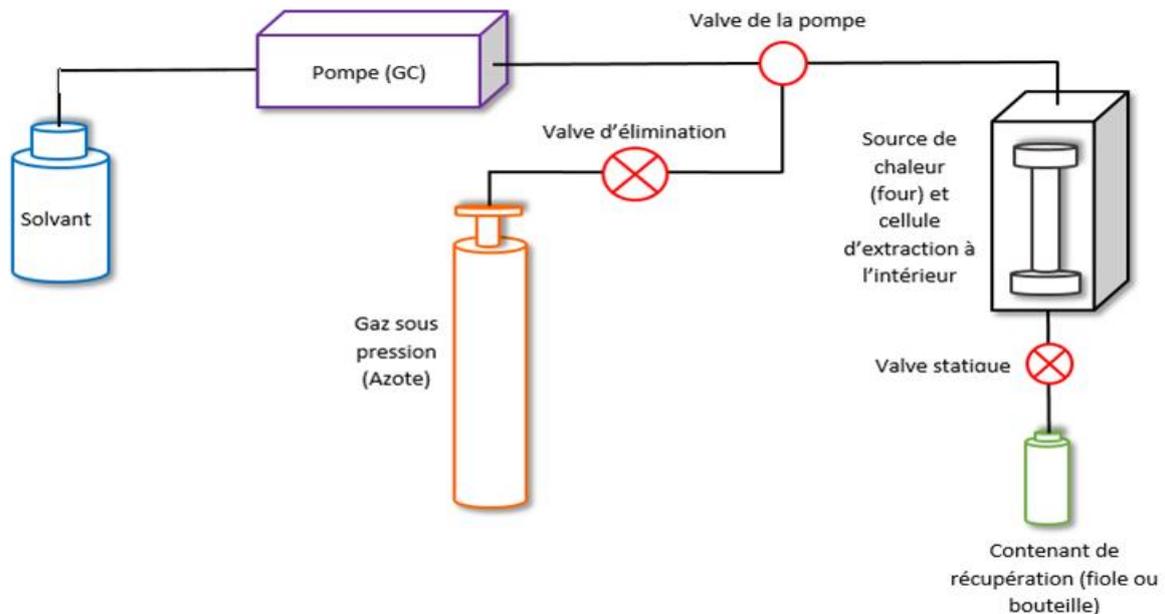


Figure 18 : méthode d'extraction par liquide pressurisé (El Haib, 2011).

d. Extraction par fluide supercritique (EFS)

L'extraction par fluide supercritique est une technique d'extraction verte utilisée pour l'extraction d'une grande variété de molécules bioactives. L'extraction par fluide supercritique présentant les avantages d'être rapide, sélective et économise les solvants. L'état supercritique se produit lorsque la température et la pression du fluide sont élevées au-dessus de son point critique. Le dioxyde de carbone est le solvant le plus utilisé dans l'extraction par fluide supercritique (Ligor et al., 2018).

5. Toxicité des molécules bioactives

Les préparations à base de plantes jouent un rôle dans la médecine moderne et dans le processus de découverte, de conception et de développement de nouveaux médicaments. Ainsi, il existe des preuves claires de leurs avantages thérapeutiques (vergara et al., 2013). L'utilisation courante de produits à base de plantes ou de composés isolés a fourni une justification solide pour étudier les effets toxicologiques à court et à long terme (Akindele et al., 2015). Il est essentiel de préciser qu'une évaluation approfondie du rapport risque/bénéfice est cruciale pour la découverte de médicaments dans un scénario de preuve d'efficacité limitée et de toxicité établie. Par conséquent, il est important d'évaluer la cytotoxicité et les profils toxicologiques à court et à long terme.

Il existe des preuves toxicologiques sur des animaux, des préparations in vitro et des prédictions...

Un groupe de chercheurs ont rapporté les paramètres de sécurité des sous-groupes des flavonoïdes. Ces paramètres étaient la demi-dose létale et les changements hématologiques, biochimiques, histopathologiques, comportementaux et physiologiques produits par l'administration orale de ce composé (**Lopes et al., 2019**). De plus, d'autres ont rapporté la toxicité orale à doses répétées de 3 mois et 6 mois de naringine sur des rats SD (**Li et al., 2013**), et des chiens beagle (**Li et al., 2020**). Parmi les composés flavonoïdes, la quercétine a présenté relativement plus d'effets cytotoxiques que les autres flavonoïdes, mais les preuves sont controversées. Des données de toxicité similaires manquent pour ces flavonoïdes (**Sahu et al., 1981**)

5.1 Toxicité aiguë

Une étude de toxicité aiguë a montré que l'administration orale de flavonoïdes n'a pas entraîné de mortalité, ni de signes ou de symptômes de toxicité apparente chez le rat. Il n'y avait pas d'anomalies macroscopiques ou d'altérations pathologiques à la fin des 14 jours (**Yongsheng et al., 2019**)

Une autre étude de toxicité aiguë n'a montré aucun changement anormal ni aucune mortalité chez les rats traités avec d'une molécule de polyphénol.

5.2. Toxicité chronique

Dans une étude de chronique, l'hespéridine n'a induit aucune anomalie du poids corporel, de la consommation alimentaire, des signes cliniques, des observations ophtalmologiques et neurologiques, de l'analyse d'urine, de l'hématologie, de la chimie clinique, du poids des organes et de la pathologie macroscopique. Cependant, l'hespéridine à forte dose a montré des altérations significatives du poids corporel et des organes, de l'hématologie, de la chimie clinique et de l'histopathologie des tissus (**Qu et al., 2017**)

Des chercheurs ont révélés une légère modification de paramètres hématologiques rares dans le foie et les reins, mais n'a pas induit de symptômes cliniques de lésions hépatiques ou rénales chez des rats administrés par molécules bioactives, comme l'a confirmé l'analyse histopathologique (**Yongsheng et al., 2019**).

5.3. Toxicité des alcaloïdes

Les alcaloïdes sont parmi les composés les plus toxiques connus dans la nature. Ils sont capables de provoquer des effets néfastes sur le métabolisme de l'Homme, l'animal, le végétal, des insectes (Kar, 2007). L'intoxication par des alcaloïdes peut être due à une exposition par voie respiratoire, cutanée, digestive ou sanguine. Clairement, la quantité ingérée et la sensibilité de l'animal cible sont des facteurs qui influencent directement sur ce phénomène. Certains alcaloïdes peuvent être extrêmement nocifs pour les mammifères, c'est le cas de la cycloamine (alcaloïde stéroïdien), responsable d'effets tératogène chez les agneaux. Elle entraînant des malformations congénitales craniofaciales provoquant un aspect cyclope (Matsuura et Fett, 2015).

Figure représente la structure de la cycloamine de *Veratrum californicum* et un agneau avec phénotype cyclope en raison d'ingestion de ces alcaloïdes par sa mère

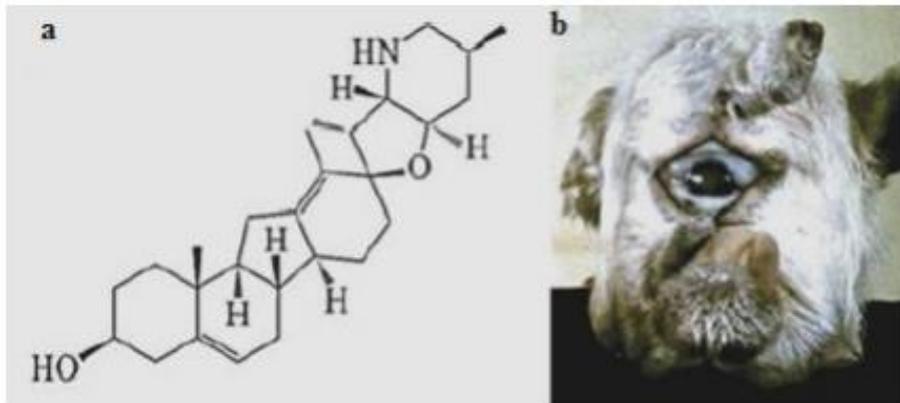


Figure 19:(a) Structure de la cycloamine, (b) Agneau à phénotype cyclope (Chaomei, 2011)

Environ la moitié des alcaloïdes pyrrolizidiniques (AP) identifiés sont toxiques pour le bétail, les humains et plusieurs se sont avérés cancérigènes chez les rongeurs. Ils sont abondants dans les plantes des familles Boraginacées et Légumineuses (Stegelmeier et al., 1999). Selon (Cheeke, 1988), les APs de *Senecio* provoquent des lésions hépatiques et les AP de *Crotalaria* spp engendrent des lésions pulmonaires chez le bétail. Ce type d'alcaloïdes manifestent aussi par des actions pneumo-toxique, embryotoxique, mutagène, cytotoxique, génotoxique et neurotoxique (Koné, 2009).

La cocaïne un alcaloïde tropanique, appartient au groupe des psychostimulants, a été reconnu comme l'un des exemples les plus significatifs d'abus de drogues. L'abus de cocaïne est dû à des sentiments intenses d'euphorie, de convivialité, d'empathie et d'hyperactivité, qui résultent de ses puissants effets inhibiteurs sur la recapture présynaptique de la dopamine et la

noradrénaline. L'abus de cocaïne peut induire des effets toxiques graves, y compris la neurotoxicité, la cardiotoxicité et l'hépatotoxicité (**Vitcheva, 2012**).

D'après (**Hotti et Rischer, 2017**), la coniine est toxique pour les humains et les animaux. C'est un antagoniste des récepteurs nicotiques de l'acétylcholine, qui conduit à une inhibition de l'influx nerveux. Elle entraîne aussi la mort par suffocation chez les mammifères. La victime la plus célèbre de la Cocaïne fut Socrate.

L'alcaloïde indolizidine comme swainsonine, est un puissant inhibiteur de la glycosidase cellulaire qui empoisonne souvent le bétail (**Carvalho et al., 2019**).

L'intoxication à l'ergot est connue depuis longtemps chez de nombreuses espèces animales (bovins, caprins, ovins, chevaux, chiens, porcins et oiseaux) mais aussi chez l'Homme. Elle se manifeste sous forme nerveuse chez les carnivores, les chevaux et les ovins ou sous forme gangréneuse, qui est plus fréquente chez les bovins et qui se manifeste notamment par de la nécrose ou bien des troubles de la reproduction particulièrement chez les mammifères herbivores (bovins, ovins) et les porcins (**Cornière, 2014**).

Conclusion :

Les métabolite secondaire d'origine végétales avec leur diversification ont des propriétés thérapeutiques énormes tel que les capacités antioxydant et anti-inflammatoire des polyphénols aussi que des effets anti-tumorale, hypertensif et narcotiques de certain alcaloïde, les huiles essentielles possèdent aussi des attribues thérapeutiques variée.

Ce qui explique l'utilisation importante de ces molécules bioactives dans la médecine traditionnelle et la phytothérapie, et dans la médecine moderne par l'industrie pharmaceutique et cosmétique.

Il faut aussi noter que quelques métabolites secondaires de la famille des alcaloïdes sont toxique a des très faibles doses les cas de cycloamine qui provoque des malformations congénitales et les "AP" à effet pneumo et hépatotoxique.

Bibliographie

-A-

- Aburjai, T and Natsheh , F. (2003) . Plants used in cosmetics. *Phytother. Res. Int. J. Devoted Pharmacol. Toxicol. Eval. Nat. Prod. Deriv.* 17, 987–1000.
- Afssaps. (2011). Recommandations de bon usage des produits de protection solaire à l'attention des utilisateurs. URL: <http://ansm.sante.fr/var/ansm-site/storage/original/application/7dff1bdc58ff373048961896c9c72db5.pdf>.
- AGATI, G., AZZARELLO, E., POLLASTRI, S. et al . (2012). Flavonoids as antioxidants in plants: location and functional significance. *Plant Science*, 196, 67-76.
- Akindele, A.J., Unachukwu, E.G., Osiagwu, D., (2015). 90 Days toxicological assessment of hydroethanolic leaf extract of *Ipomoea asarifolia* (Desr.) Roem. and Schult. (Convolvulaceae) in rats. *J. Ethnopharmacol.*, 174, 582–594.
- Aloui, Z., Messaoud, C., Haoues, M. et al . (2016). Asteraceae *Artemisia campestris* and *Artemisia herba-alba* Essential Oils Trigger Apoptosis and Cell Cycle Arrest in *Leishmania infantum* Promastigotes. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine.* , 1- 15.
- Allan, EJ., Eeswara, JP., Johnson, J. et al . (1994). *PesticSci* 42:147
- Allan, EJ., Stuchbury, T., Mordue(Luntz), AJ.(1999). *Biotechnology in Agriculture and Forestry Science Series*. Springer, Berlin Heidelberg New York, vol 43pp 11–41
- AMADOU, A. (2005). Étude de la phytochimie et des activités biologiques de *Syzygium guineense*. thèse de doctorat en pharmacie, WILLD. (MYRTACEAE) et d'OdontoStomatologie. Mali.99p.

-B-

- Badiaga , M. (2011). Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith une plante médicinale africaine récoltée au Mali. Thèse de Docteur. Université de Bamako, Mali et Université Blaise Pascal – Clermont Ferrand II, France.137p.
- Bardeau ,F. (2009). *Les Huiles Essentielles : découvrir les bienfaits et les vertus d'une médecine ancestrale*. Ed. Fernand Lanore. France. 318p.
- Baudoux, D and Zhiri, A. (2003). *Les cahiers pratiques d'aromathérapie selon l'école française*. Ed. Amyris. France. 290 p.

-Baba Moussa, F., Akpagana, K., Bouchet, P.(1998). Comparaison de l'activité antifongique des feuilles et écorces de tronc de *Pteleopsis suberosa* G. Don (Combretaceae). *Acta Botanica Gallica*. 145 (3): 233-238.

-Bassene, E., Mahamat, B., Lo, M . et al .(1995). Comparaison de l'activité antibactérienne de trois Combretaceae : *C. micranthum*, *Guiera senegalensis* et *Terminalia avicennioides*. *Fitoterapia*. 66(1): 86-87.

- Behl ,C. (1999). Alzheimer's disease and oxidative stress: implications for novel therapeutic approaches. *Progress in Neurobiology*. 57(3) : 301-323.

-Betina-Bencharif, S.(2014). Isolement et caractérisation de saponosides extraits de deux plantes médicinales *Cyclamen africanum*, *Zygophyllum cornutum* et évaluation de leur activité anti-inflammatoire. Thèse de doctorat. Université de Constantine 1, Algérie et en pharmacognosie, université de Bourgogne, France. 203p.

- Benzeggouta, N. (2014). Evaluation des Effets Biologiques des Extraits Aqueux de Plantes Médicinales Seuls et combinées. Thèse de doctorat, Université Mentouri, Constantine.

-BEUTLER, A.(2019). Natural products as a foundation for drug discovery. *Current protocols in pharmacology*,, vol. 86, no 1, p. e67.

-Bowell, R.J., Alpers, C N., Jamieson, H E. Et al .. (2014). The environmental geochemistry of arsenic—an overview—. *Reviews in Mineralogy and Geochemistry*, 79(1), 1-16.

- BRAVO, L. (1998). Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutrition reviews*, 56, 317-333.

- Bruneton, J. (1999). *Pharmacognosie : Phytochimie, Plantes médicinales*. 3ème Ed. Technique et Documentation Lavoisier et éditions médicales internationales. Paris, France. 1120p.

-Bruneton, J.(2009) . *Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales*. 4ème Ed. Technique et Documentation Lavoisier. Paris, France. 1269p.

- Butterworth, JH., and Morgan, ED. (1968) *J Chem Soc Chem Comm* 1:23

-C-

- Catier, O., Roux, D. (2007). *Botanique, Pharmacognosie et Phytothérapie*. 3 eme édition Cahiers du préparateur en pharmacie. Wolters Kluwer.

- Cantharide, C. (2020). Grenouilles et légionnaires. (S. d.). Consulté 30 septembre 2020, à l'adresse <https://www.sciencepresse.qc.ca/blogue/2012/04/08/cantharide-cantharidine-grenouilles-legionnaires>.

-Caroline, B., Emmanuelle, S., Céline C. et al .Fauvarque., Force et spécificité du criblage pour des molécules bioactives au CMBA-

- CABRINI, L., BARZANTI., V., CIPOLLONE, M. et al . (2001). Antioxidants and total peroxy radical-trapping ability of olive and seed oils. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49, 6026-6032.

- Callosobruchus ,F. (17775) (Coleoptera: Bruchidae). Thèse de doctorat. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, Algérie. 99p.
- CHEOK, C., SALMAN, H., SULAIMAN, R. (2014). Extraction and quantification of saponins: A review. Food Research International, 59, 16-40.
- Chen, G.H., Lin,Y.L., Hsu, W.L. et al .(2015). Significant elevation of antiviral activity of strictinin from Pu'er tea after thermal degradation to ellagic acid and gallic acid. Journal of food and drug analysis. 23:116 -123.
- Charpentier, B., Hamon-Lorleach F., Harlay A. et al .(2008). Guide du préparateur en pharmacie. 3éme Ed. Elsevier Masson. France. 1358p.
- Cheeke, P. (1988). Toxicity and metabolism of pyrrolizidine alkaloids. Journal of Animal Science, 66(9), 2343-2350.
- Cornière, A. (2014). Les alcaloïdes de l'ergot : mycotoxines ré-émergentes ? Toxinogénèse et toxicité pour l'homme et les animaux.
- Coulerie, P. (2012). Etude phytochimique et pharmacologique de plantes de NouvelleCalédonie à potentialités anti-dengue. Thèse de doctorat. Université de la NouvelleCalédonie. Nouméa, France. 244p.
- CROZIER, A., JAGANATH, I., CLIFFORD, M. (2009). Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. Natural product reports, 26, 1001-1043.
- Crozier, A., Clifford, M., H.Ashihara, H .(2006).plante secondary metabolites.edition blackwell publishing ltd.P11
- Curare en Amazonie. (2020). In Wikipédia.n https://fr.wikipedia.org/w/index.php?title=Curare_en_Amazonie&oldid=174652409.

-D-

- DAI, J and MUMPER, R. J.(2010). Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. Molecules, 15, 7313-7352.
- D ARCHIVIO, M., FILESI, C., DI BENEDETTO, R et al . (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. Annali-IstitutoSuperiore di Sanita, 43, 348.
- DELMAS, D., LANÇON, A., COLIN, D. et al . (2006). Resveratrol as a chemopreventive agent: a promising molecule for fighting cancer. Current drug targets, 7, 423-442.
- Desmier. (2016). Les antioxydants de nos jours : définition et applications. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de limoges.87p
- De Carvalho Nunes, L., Stegelmeier, B. L., Cook, D.et al . (2019). Clinical and pathological comparison of Astragalus lentiginosus and Ipomoea carnea poisoning in goats. Toxicon, 171, 20-28.
- DI FERDINANDO, M., BRUNETTI, C., AGATI, G. et al . (2014). Multiple functions of polyphenols in plants inhabiting unfavorable Mediterranean areas. Environmental andexperimental botany, 103, 107-116.

- DI CARLO, G., MASCOLO, N., IZZO, A. et al. (1999). Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life sciences*, 65, 337-353.
- Diallo, D. (2000). Ethnopharmacological survey of medicinal plants in Mali and phytochemical study of four of them : *Glinus oppositifolius* (Aizoaceae), *Diospyros abyssinica* (Ebenaceae), *Entada africana* (Mimosaceae), *Trichilia emetica* (Meliaceae). Thèse de doctorat. Université de Lausanne. Lausanne, Suisse. 221p.
- Dubey, N., Srivastava, B., Kumar, A. (2008). Situation actuelle des produits végétaux en tant que pesticides botaniques entreposés dans la lutte antiparasitaire au stockage. *Journal of Biopesticide*. 1(2): 182-186.

-E-

- Ebadi, M. (2001). *Pharmacodynamic Basis of Herbal Medicine*. 1ère Ed. Chemical Rubber Company Press. Boca Raton, USA. 760p.
- EL-HACI I.A.E. (2015)., Etude phytochimique et activités biologiques de quelques plantes médicinales endémiques du sud algérien., thèse Doctorat., Université Abou-Baker-Belkaid Telemcen., Algérie.164p
- Essodolom , T. (2016). Recherche De Molécules Bioactives D'origine Microbienne : Caractérisation Biochimique Et Moléculaire Des Souches De Bactéries Isolées Du Soumbala, Du Bikalga Et De Certains Yaourt Consommés Au Burkina Faso, Productrices De Bactériocines. Université Ouaga I Pr Joseph Ki-Zerbo. N°
- Eskilsson, C.S., Bjorklund, E. (2000). Analytical-scale microwave-assisted extraction. *Journal of Chromatography A*, 902: 227–250

-F-

- Fidelis, T. (2001). Valorisation des polyphénols végétaux Dans l'alimentation
file:///C:/Documents%20Settings/Administrateur/Mes%20documents/ Downloads/53971e7709d0a%20(1). pdf.
- Filippi ,A ., Picot, T., Aanei, CM., Nagy . et al . (2017). Epigallocatechin-3-O-gallate alleviates the malignant phenotype in A-431 epidermoid and SKBR- 3 breast cancer cell lines. *Int J Food Sci Nutr*. 1465–3478.

-G-

- Gengatharan, A. et al. (2015) . “Betalains: Natural plant pigments with potential application in functional foods”. *LWT - Food Science and Technology* 64.2: 645-649.
- Ghedira, k. (2005). Les flavonoïdes: Structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*. 3(4): 162-169.
- Goyal, A., Sharma, A., Kaur, J. et al. (2022) . Bioactive-Based Cosmeceuticals: An Update on Emerging Trends. *Molecules* , 27, 828.
- Govindchari, TR. (1992). *Curr Sci* 63:117

- Goetz, P.(2007). Aromathérapie en pathologie digestive. *Phytothérapie*. 5(1): 21-24.
- Grigonis, D., Venskutonis, P., Sivik, B., et al . (2005). Habibi, Y. (2004). Contribution à l'étude morphologique, ultra structurale et chimique de la figue de Barbarie. Les polysaccharides pariétaux: caractérisation et modifications chimiques.
- Grivot, A.(2009). Introduction aux métabolismes secondaires chez les végétaux. Université de Rennes 1. France. 15p.
- Guignard, J. (1996). *Biochimie Végétale*. Ed. Masson. Paris, France.255p.
- Guinoiseau, E.(2010). Molécules antibactériennes issues d'huiles essentielles : séparation, identification et mode d'action. Université de Corse-Pasquale Paoli. Crose, France. 143p.

-H-

- Haleng,J., Pincemail,J., Defraigne, J.O. (2007). Le stress oxidant. *Rev Med Liege*. 62 (10): 628-638.
- Hamid, A., Aiyelaagbe, O. Usman, A., (2011). Essential oils: Its medicinal and pharmacological uses. *International Journal of Current Research*. 3(2): 086-098.
- Hamdani ,D.(2012). Action des poudres et des huiles de quelques plantes aromatiques sur les paramètres biologiques du bruche du haricot *Acanthoscelides obtectus* Say. (Coleoptera : Bruchidae). Mémoire de magister. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, Algérie. 97p.
- Hart, P.H., Brand, C., Carson, C.F. (2000). Terpinen-4-ol, composant principal de l'huile essentielle de *Melaleuca alternifolia* (huile de théier), inhibe la production de médiateur inflammatoire par des monocytes humains activés. *Recherche sur l'inflammation*. 49(11): 619-626.
- Hartmann, T.(2007). From waste products to ecochemicals: fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry*. 68(22-24): 2831–2846.
- HADDOUCHI, F., LAZOUNI ,H.A., MEZIANE A. (2009). Etude physicochimique et microbiologique de l'huile essentielle de *Thymus fontanesii* Boiss and Reut. *Afrique Science*, 05(2), 246- 259.
- Hellal, Z.(2011). Contribution à l'étude des propriétés antibactériennes et antioxydantes de certaines huiles essentielles extraites des Citrus. Application sur la sardine (*Sardina Pilchardus*). Mémoire de magister. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, Algérie. 78p.
- Hedjal-Chebheb ,M.. (2014). Identification des principes actifs des huiles essentielles de quelques résineux, plantes aromatiques de provenance algérienne et tunisienne : Etude de leurs activités biologiques à l'égard d'un insecte ravageur des graines stockées,
- Hopkins, W.G. (2003). *Physiologie végétale*.2 eme edition.De Boeck.
- Hotti, H and Rischer, H. (2017). The killer of Socrates: Coniine and related alkaloids in the plant kingdom. *Molecules*, 22(11) .
- Hong ,X.Y., Wan, M., Dong, H.,(2000). Inhibitory activity of flavonoids and tannins against HIV-1 protease. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. 23 (9): 1072-1076.

-Hyldgaard, M., Mygind, T., Rikke, L. M. (2012). Essential oils in food preservation: mode of action, synergies, and interactions with food matrix components. *FRONTIERS IN MICROBIOLOGY*, volume 3.

-I-

- Ibrahim ,E., El-Shazly.,M., Mahmoud., Y.(2017). Phenolic constituents, antiinflammatory and antidiabetic activities of *Cyperus laevigatus* L. *Pharmacogn J.* 9(6):828-

-Im, M., Kim,S., Sohn,K.et al . (2012). Epigallocatechin-3-Gallate suppresses IGF-I-Induced lipogenesis and cytokine expression in SZ95 sebocytes. *Journal of Investigative Dermatology.* 132: 2700–2708.

-Izzi Valerio., et al.(2012) “The effects of dietary flavonoids on the regulation of redox inflammatory networks”. *Frontiers in Bioscience* 17 : 2396-2418.

-J-

-Jean-François, F., Arnaud, F., Denis, T.(2019).Anthocyane : Définition et explications. (s. d.). AquaPortail. Consulté 26 juillet 2020, à l’adresse <https://www.aquaportail.com/definition-9474-anthocyane.html>

-Joshi, L and Pawar, H. (2015). Herbal cosmetics and cosmeceuticals: An overview. *Nat. Prod. Chem. Res.*, 3, 170.

-k-

- Kar, A. (2007). Terpenoids. *Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology.* New Age International (P) Limited, 215-328.

- Kaur, S., Grover, I., Kumar, S., (2000). Modulatory effects of tannin fraction isolated from *Terminalia arjuna* on the genotoxicity of mutagens in *Salmonella typhimurium*. *Food and Chemical Toxicology.* 38(12) : 1113-1119.

- Kearney, ML., Allan, EJ., Hooker, JE . (1994). *Plant Cell Tiss Org Cult* 37:67

- Kellouche, A. (2005). Etude de la bruche du pois chiche, *Callosobruchus maculatus* (Coleoptera : Bruchidae) : Biologie, physiologie, Reproduction et lutte. Thèse de doctorat. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, Algérie. 215p.

- Khelfane-Goucem, K. (2014). Etude de l’activité insecticide des huiles essentielles et des poudres de quelques plantes à l’égard de la bruche du haricot *Acanthocelides obtectus* Say. (Coleoptera : Chrysomelidae : Bruchinae) et comportement de ce ravageur vis-à-vis des composés volatils de différentes variétés de la plante hôte (*Phaseolus vulgaris* L.). Thèse de doctorat. Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou, Algérie. 144p.

- KHODDAMI, A., WILKES, M., ROBERTS, T.(2013). Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules*, 18, 2328-2375.

- Khan, R. A. (2018). Natural products chemistry: The emerging trends and prospective goals. *Saudi Pharmaceutical Journal*, 26(5), 739-753. <https://doi.org/10.1016/j.jsps.2018.02.015>.
- Kingston, D. G. I. (2011). Modern natural products drug discovery and its relevance to biodiversity conservation. *Journal of Natural Products*, 74(3), 496-511. <https://doi.org/10.1021/np100550t>.
- Kolodzie, J., Kayser, O., Latte K. P., et al .(1999). Evaluation of the antimicrobial potency of tannins and related compounds using the microdilution both method. *Planta Medica*. 65(5): 444-446.
- Koné, D. (2009). Enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes : extraction, identification d ? alcaloïdes-caractérisation, quantification de polyphénols : étude de leur activité antioxydante.

- Kris-Etherton PM., et al. (2004). “Bioactive compounds in nutrition and health-research methodologies for establishing biological function: The Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of Flavonoids on Atherosclerosis”. *Annual Review of Nutrition* 24.1 511-538.
- Kraft, K et Hobbs, C. (2004). *Pocket Guide to Herbal Medicine*. Thieme, Stuttgart, New York. p16.
- Ksouri ,R., Falleh, H., Megdiche, W. et al .(2009). Antioxidant and antimicrobial activities of the edible medicinal halophyte *Tamarix gallica* L and related polyphenolic constituents. *Food Chem Toxicol*. 47, 2083–2091.
- KUMAR, S and PANDEY, A (2013). Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: AnOverview. *The Scientific World Journal*, , 162750.

-L-

- Le Hir, A., Chaumeil, J., Brossard ,D.(2009). *Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. 9ème Ed. Masson. France. 382p.pm
- Le Hir, A., Chaumeil, J., Brossard ,D.(2009). *Pharmacie galénique: bonnes pratiques de fabrication des médicaments*. 9ème Ed. Masson. France. 382p.pm
- LIGOR, M., RATIU, I., KIELBASA, A. et al . (2018). Extraction approaches used for the determination of biologically active compounds (cyclitols, polyphenols and saponins) isolated from plant material. *Electrophoresis*.
- Li, P., Wang, S., Guan, X. (2013) .Acute and 13 weeks subchronic toxicological evaluation of naringin in Sprague-Dawley rats. *Food Chem. Toxicol.*, 60, 1–9.
- Li, P., Wu, H., Wang, Y. et al .(2020). Toxicological evaluation of naringin: Acute, subchronic, and chronic toxicity in Beagle dogs. *Regul. Toxicol. Pharmacol.* , 111, 104580.

-Lopes, A., Ribeiro, F., Islam, M., et al.(2019). Toxicological evaluation of the biflavonoid, agathisflavone in albino Swiss mice. *Biomed. Pharmacother.*, 110, 68–73.

- Lotito, S and Balz, F .(2006) . “Consumption of flavonoid-rich foods and increased plasma antioxidant capacity in humans: Cause, consequence, or epiphenomenon?” *Free Radical Biology and Medicine* 41.12 1727-1746.

- Lubbe, A et Verpoorte, R. (2011). Culture de plantes médicinales et aromatiques pour les matériaux industriels spécialisés. *Cultures et Produits Industriels*. 34 (1): 785-801.

-M-

-Makhloufi, K, M. (2011). Caractérisation d'une bactériocine produite par une bactérie lactique *Leuconostoc pseudomesenteroides* isolée du boza (Doctoral dissertation, Université Pierre et Marie Curie-Paris VI).

-Mazza, G., Cacace, J, E., Kay, C, D. (2004). Methods of analysis for anthocyanins in plants and biological fluids. *Journal of AOAC international*, 87, 129-145.

- Macheix, JJ., Fleuriet, A., Jay-Allemand, C. (2005). *Les Composés Phénoliques Des Végétaux, Un Exemple de Métabolites Secondaires D'Importance Économique*. Lausanne : Press Polytechniques et Universitaires Romandes, pp. 192.

- Matsuura, H. N and Fett-Neto, A. G. (2015). Plant alkaloids: main features, toxicity, and mechanisms of action. *Plant toxins*, 1-15.

- Marcela, V, J., Manal, M, A., Maria, L, F. (2017). Bioactive Components in *Moringa Oleifera* Leaves Protect against Chronic Disease. *Antioxidants* 6-91.

-Mordue, A, J., Blackwell, A. (1993). *J Insect Physiol* 39-903.

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

-Massaux C., (2012). Polyphénols : des alliés pour la santé. *Abeilles et Cie*. 4(149) : 1-4

-Mbanga, L., Mpiana. P.T., Mumbwa, A.M.et al.(2014). Sun Protection Factor (SPF) Determination of Cosmetic Formulations Made in Kinshasa (DR Congo) by In-Vitro method using UV-VIS spectrophotometer. *J. of physical and chemical sciences*. 1-5

-Mebarki N., (2010). Extraction de l'huile essentielle de *Thymus fontanesii* et application à la formulation d'une forme médicamenteuse-antimicrobienne. Mémoire de magister. Université M'Hamed Bougara. Boumerdes, Algérie. 137p.

- Merghem, R., (2009). *Eléments de biochimie végétale*. Ed. Bahaeddine. Constantine, Algérie. 172p.

-Michel, T (2011). Nouvelles méthodologies d'extraction, de fractionnement et d'identification : Application aux molécules bioactives de l'argousier (*Hippophaë rhamnoides*). Thèse de doctorat, Université d'ORLEANS 74-78

-Moro, B, A. (2008). *Grand guide des huiles essentielles : Santé, beauté, Bien-être*. HACHETTE Pratique, 50,12_24.

-Moreno, J and Peinado, R. 2012. *Enological chemistry*, London: Academic Publisher, 93, 42-46

-Mota M.L., Thomas G., Barbosa J.M., (1985). Anti-inflammatory actions of tannins isolated from the bark of *Anacardium occidentale* L. *Journal of Ethnopharmacology*. 13(3): 289-300.

-N-

-Nauman, m., Kale, R. K., Rana, P. (2018). Polyphenols of *Salix aegyptiaca* modulate the activities of drug metabolizing and antioxidant enzymes, and level of lipid peroxidation. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 18:81. 1-12.

- Nicolaou, K.C., Sasmal, P.K., Koftis TV et al. (2005) *Angew Chem Int* 44:3447

-Nguyen van, C. (2010). *Maîtrise de l'aptitude technologique des oléagineux par modification structurale ; applications aux opérations d'extraction et de transestérification in situ*. Thèse de Docteur de UFR Pôle Sciences et Technologie, Université de Rochelle, 170p

- Ngamo L, S, T and Hance T, H. (2007). Diversité des ravageurs des denrées et méthodes alternatives de lutte en milieu tropical. *Tropicultura*. 25(5) : 215-220.

-O-

- Omar Bakr, R. and El Bishbishy, M, H. (2016). Profile of bioactive compounds of *Capparis spinosa* var. *aegyptiaca* growing in Egypt. *Revista Brasileira de Farmacognosia*. 26: 514– 520.

- Orivel, J., Escoubas, P., Touchard, A et al. (2015). The complexity and structural diversity of ant venom peptidomes is revealed by mass spectrometry profiling. *Rapid Communications in Mass Spectrometry*, 29(5), 385-396.

-Ozcan, T., Akpınar-Bayizit, A., Yılmaz-Ersan, L et al. (2014). Phenolics in human health. *International Journal of Chemical Engineering and Applications*. 5(5): 393- 396

-P-

-Paolini, V., Bergeaud, J. P., Grisez, C et al. (2003). Effects of condensed tannins on goats experimentally infected with *Haemonchus contortus*. *Veterinary parasitology*, 113(3-4), 253-261.

-Paris, M. and Hurabielle, M. (1981). *Abrégé de matière médicale : Pharmacognosie*. Tome 1. Ed. Masson. Paris, France. 182p.

-Pérez-Chabela, M.L and Hernández-Alcántara, A.M. (2018) *Agroindustrial Coproducts as Sources of Novel Functional Ingredients*. In *Food Processing for Increased Quality and Consumption*; Grumezescu, A.M., Holban, A.M., Eds.; Academic Press: Cambridge, MA, USA, pp. 219–250.

-Pousset, J.L., Rey, J.P., Levesque, J et al. (1993). Hepatitis B surface antigen (HBs Ag) inactivation and angiotensin-converting enzyme (ACE) inhibition in vitro by *Combretum glutinosum* perr. (Combretaceae), extracts. *Phytotherapy Research*. 7 (1) : 101- 102.

-Prakash, G., Bhojwani, S.S., Srivastava, A.K. (2002) *Biotechnol Bioprocess Eng* 7-185

-Pradal, D. (2016). Eco-procédés d'extraction de polyphénols antioxydants à partir d'un coproduit agro-alimentaire. Thèse de doctorat, Université Lille.

-Q-

- Qu, X., Xu, K., Zhao, C. et al. (2017). Genotoxicity and acute and subchronic toxicity studies of a bioactive polyoxometalate in Wistar rats. *BMC Pharmacol Toxicol* 18, 26

-R-

-Rajesh, P. Latha, P., Selvamani and V.R., (2009). Phytochemical screening and toxicity studies on the leaves of *Capparis sepiaria* Linn. (Capparidaceae). *J. Basic Clin. Pharm.*,1: 41-46.

- Rangaswamy, NS., Promila (1972). *Z Pflanzenphysiol* 67:377

- Randhawa, M.A., et Alghamdi, M.S.(2011). Activité anticancéreuse de *Nigella sativa* (graine noire). *Le Journal Américaine de Médecine Chinoise*. 39(6): 1075-1091.

- Reighard, T., et Olesik,S. (2006). Bridging the Gap Between Supercritical Fluid Research, 4(4): 304-308.

- Rezaie, A., Parker, R., Abdollahi, M. (2007). Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause ? *Digestive Diseases and Sciences*. 5(29): 2015- 2021.

-S-

-Sahu, R.K., Basu, R., Sharma, A.(1981). Genetic toxicological of some plant flavonoids by the micronucleus test. *Mutat. Res*. 1981, 89, 69–74.

-SANDHAR, H.K., KUMAR, B., PRASHER, S.,TIWARI (2011). A Review of Phytochemistry and Pharmacology of Flavonoids. *International Pharmaceutica Scientia*. 1 (1) :25-41.

- Sanyal, M., Datta., PC. (1986) .*Acta Hort* 188:99

-Schalka, S., et Reis, VMS. (2011). An bras dermatol. Sun protection factor: meaning and controversies. 86(3):507-715.

-Sereme, A., Milogo-Rasolodimby, J., Guinko, S.et al (2008). Propriétés thérapeutiques des plantes à tanins du Burkina Faso. *Pharmacopée et médecine traditionnelle africaine*. 15 : 41-49.

-Sivasankari, B., Anandharaj, M., Gunasekaran, P.(2014). An ethnobotanical study of indigenous knowledge on medicinal plants used by the village peoples of Thoppampatti, Dindigul district, Tamilnadu, India. *J. Ethnopharmacol*. 153, 408–423.

- Smadja, J. (2009). Les huiles essentielles. Colloque GP3A – Tananarive 2-3 juillet 2009. Laboratoire de Chimie des Substances Naturelles et des Sciences des Aliments (LCSNSA). Université de La Réunion. La Réunion, France. 50p

-Soares, K.L., Cerqueira, M., Caldas, S.S., Prinel,(2017).E.G. Evaluation of alternativeenvironmentally friendly matrix solid phase dispersion solid supports for the

simultaneous extraction of 15 pesticides of different chemical classes from drinking water treatment sludge. *Chemosphere*, 182, 547–554.

-Srividya, N., Sridevi, BP., Satyanarayana, P. (1998). *Ind J Plant Physiol* 3:129

- Steflitsch, W., et Steflitsch, M.(2008). *Clinical Aromatherapy. American Journal of Men's Health*. 5(1): 74-85.

- Stegelmeier, B., Edgar, J., Colegate, S. et al .(1999). Pyrrolizidine alkaloid plants, metabolism and toxicity. *Journal of natural toxins*, 8(1), 95.

- Syed, B. (2015). Le pouvoir antioxydant des additifs phytogéniques. *Biomini*.
https://www.biomin.net/uploads/tx_news/ART_No42_PHY_FR_0115.pdf

-T-

-TAKEUCHI, T., PEREIRA, C., BRAGA, M., MAROSTICA et al . (2009). Low-pressure solvent extraction (solid–liquid extraction, microwave assisted, and ultrasound assisted) from condimentary plants. *Extracting bioactive compounds for food products*, 137-218.

-TSAO, R. 2010. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*, 2, 1231-1246.

-U-

-W-

-Wang, L., and Weller, C.L. (2006) . Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants. *Trends in Food Science and Technology.*, 17, 300-312.

-Wang, C.J., Jiang, Y.Q., Liu, D.H. et al .(2013). Characterization of phloroglucinol derivatives and diterpenes in *Euphorbia ebracteolata* Hayata by utilizing ultraperformance liquid chromatography/quadrupole time-of-flight mass spectrometry. *J Pharm Anal*. 3(4):292-297.

-Wang, L., and Weller, C.L. (2006) .Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants. *Trends in Food Science and Technology.*, 17, 300-312.

-Wang, LY., Xi, G.S., Zheng., C.Y. et al .(2010).Microwave-assisted extraction of flavonoids from Chinese herb *Radix puerariae* (Ge Gen).).*Journal of Medicinal Plants Research*, 4(4): 304-308.

- Wan, M. (1994). Environment Canada's Internet resource for weather and environmental information. *Chemicals Evaluation, Environmental Protection, Pacific Region, Environment Canada*. p 79.

- Wewetzer, A. (1998). *Phytoparasitica* 26:47

Winther, C. (2003). *Les polyphénols des fruits et légumes : un atout pour vieillir en bonne santé*. Dossier De Presse. Aprifel

-Woodman., O. L., and Chan., E. C. (2004). Vascular and anti-oxidant actions of flavonols and flavones. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 31(11), 786-790.

-Wright, G. (2019). Unlocking the potential of natural products in drug discovery. *Microbial biotechnology*, 12(1), 55-57.

-X-

-Y-

-Ye, J.H., Hsiao, M.W., Hsieh, C.H. et al . (2010). Analysis of caffeic acid extraction from *Ocimum gratissimum* linn. by high performance liquid chromatography and its effects on a cervical cancer cell line. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 49(3):266–271.

-Yongsheng, L., Kandhare, A.D., Mukherjee ., A.A.(2019) .Acute and sub-chronic oral toxicity studies of hesperidin isolated from orange peel extract in Sprague Dawley rats. *Regul. Toxicol. Pharm.* 2019, 105, 77–85.

-Z-