

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF-M'SILA

FACULTE DES SCIENCES

DEPARTEMENT DESSCIENCES

DE LA NATURE ET DE LA VIE

N°:.....



DOMAINE : SCIENCES DE LA
NATURE ET DE LA VIE

FILIERE : BIOLOGIE

OPTION : BIOTECHNOLOGIE
VEGETALE

Mémoire présenté pour l'obtention

Du diplôme de Master Académique

par :

BOUDJELLAL Fatima

Intitulé :

Seseli praecox L.
des sources principaux actifs
contribution théorique

Soutenu devant le jury composé de :

GUETTOUCHI Ahlem	MCB	Université M.B de M'Sila	Président.
BENAICHE Ghania	MCB	Université M.B de M'Sila	Encadreur.
BOUAZIZ Samia	MAA	Université M.B de M'Sila	Examineur.

Année universitaire : 2019 /2020

Dédicace

*Je dédie mon travail à la plus chère personnes
dans le monde ma mère et ma père
et à tous mes frères et mes sœurs.*

*Je dédicaces également pour plus cher tous mes parents
chacun de la famille mon père Boudjellal
et de ma famille de mère Houiche.
et à tous mes amis qui ont vécu avec
eux et les plus beaux
souvenirs dans ma vie
Amel, Nadjah, Fatiha, Hanane, Dalal ...*

Fatima



Remerciement

*Je remercie d'abord «Allah» qui m'a donné le courage
et la santé et patience pour finir ce travail.*

*Je remercie également l'encadreur le professeur Dr. **BENAICHE Ghania**
pour des conseiller et l'orientation sa gentillesse .*

*Je remercie aussi les membres du jury
le professeur le président Dr. **GUETTOUCHI Ahlem**
et l'examineur le professeur Dr. **BOUAZIZ Samia**
de faculté des sciences de la Nature et de la Vie à
l'université Mohamed Boudiaf de M'sila.*

*Je remercie toute les personne ayant contribué
de près ou de loin à réalisation de ce travail.*

*Un grande **merci** a tous.*

Résumé

Dans le cadre d'évaluation ressources végétales Algérien la famille Apiaceae des plus importants factions de plantes distinctes connu des composés bio-efficace. *Seseli praecox* L. espèce végétale localisé dans la partie nord-est de la péninsule de l'Edough (Annaba). Les études phytochimiques précédent sup par les espèces de genre *Seseli* montré la présence de la production d'un grande nombre de coumarines, sesquiterpènes, phénylpropaoïdes, lignanes et polyacétylènes...etc qui sont utilisés dans la plupart des domaine critique. En tant que des études suggèrent qu' il a été citée par de nombreuses induction du traitement de la dysurie, de respiration sifflante et contre la toux chronique. La comparaison ce espèce de notre pays avec l'espèce *Seseli praecox* (Gamisans) (trouvé en Sardaigne), montré ce dernier existence des furocoumarines linéaires (bergapténe, phelloptérine, psolarene, impérotine) et les polyacétylènes falcarinol et falcarindiol. Le falcarinol, connu pour propriétés allergènes, cytotoxiques, antifongique et antibactérien, proallergénique et connu que le genre *Seseli* contenant des composés phénoliques se compose principalement des coumarines qui ont l'efficacité de claire en antioxydants et qui a été démontrable en Turquie première fois que l'utilisation de certaine espèces dans l'est l'Anatolie (en saladés) est correct de leur capacité des antioxydants. Grâce à ces études peut dire que *Seseli praecox* L. contient des coumarines qui est la source des antioxydants naturelles et aussi plusieurs activités biologique. Mais gardez cette hypothèse par rapport à moins que font l'objet de travailler en laboratoire.

Mots clés : Apiaceae, *Seseli praecox* L., Composés phénoliques, Coumarines, Antioxydante.

Liste des abréviations

ADN :	L'acide désoxyribonucléique.
APG :	<i>Angiosperms Phylogeny Group.</i>
C :	Carbone.
CB :	Cannabinoïde
DPPH :	(1.1-diphényle-2-picrylhydrazyl)
ERO :	Espèces réactives de l'oxygène
Glu :	Glucose
H :	Hydrogène
H₂O :	Eau.
Hz :	Hertz.
IC₅₀:	Concentration inhibitrice de 50 %.
IL-8 :	Interleukines 8.
LDL :	Lipoprotéine de basse densité
LPO :	Peroxydation lipidique.
O₂	Oxygénés
NADPH :	Nicotinamide adénine di nucléotide phosphate réduit
PAL :	Phénylalanine ammonialyase.
SIDA :	Syndrome d'Immunodéficience Acquise.
SOD :	Superoxyde dismutase.
TLC :	Nombre total de leucocytes
TNF- alpha :	Facteur de nécrose tumorale.
UV :	Ultra-Violet.
HIV :	Virus de l'immunodéficience humaine.
nm	Nanomètre
cm :	Centimètre
mg:	milligramme.
ml	millilitre.
μM:	micromètre
μL :	microlitre.
C :	Celsius
Pg :	Picogramme

Liste des tableaux

Tableau 01 : Position de la famille des Apiacées dans les systèmes de classifications évolutives.	4
Tableau 02: Répartition mondiale des genres des Apiaceae	5
Tableau 03: Genres d'Apiaceae rencontrés en Algérie	5
Tableau 04: Parties anatomiques d'une Apiaceae	9
Tableau 05: Principales classes des composés phénoliques.	20
Tableau 06: Rôle des polyphénols dans la santé humaine	28
Tableau 07: Principales classes des coumarine.	35
Tableau 08: Quelques exemples sur l'activité biologique des coumarines.	38
Tableau 09: Principaux compositions chimiques isolés à partir genre <i>Seseli</i>	48
Tableur 10: L'activité antibactérien de huile essentielle de <i>Seseli rigidum</i> et Streptomycine	51
Tableur 11: L'activité antifongique de huile essentielle de <i>Seseli rigidum</i> et bifonazole	51
Tableur 12: Les principaux composés isolé à partir l'espèce <i>Seseli praecox</i> L.	56
Tableur 13: Cytotoxicité de composé 1 contre 4 cancer lignées cellulaires (N=3 ± S.D.)	55

Liste des figures

Figure 01: Répartition géographique mondiale des Apiaceae .	4
Figure 02: Localité de l'espèce <i>Seseli praecox</i> en Algérie (Annaba).	14
Figure 03: <i>Seseli praecox</i> L.	16
Figure 04: Les grandes lignes de biosynthèse des principaux groupes de composés phénoliques .	19
Figure 05: Structure chimique du phénol.	20
Figure 06: Principaux types de acides hydroxybenzoïques .	21
Figure 07: Principaux types de acides hydroxycinnamiques .	21
Figure 08: Principaux types de coumarines .	21
Figure 09: Structure chimique de la 1.4- naphtoquinone.	22
Figure 10: Structure chimique de la juglone.	22
Figure 11: Structure chimique du stilbène.	22
Figure 12: Structure chimique trans - et du cis-resveratrol.	23
Figure 13: Structure chimique de base des flavonoïdes.	23
Figure 14: Structures chimiques de quelques flavonoïdes.	25
Figure 15: Structure chimique des lignanes, (1) squelette propylbenzene, (2) squelette dibenzylbutane et (3) neolignanes.	25
Figure 16: Structure chimique d'une lignine.	26
Figure 17: Structure chimique des tanins galliques et des tanins éllagiques.	27
Figure 18: Structure chimique des tanins condensés.	27
Figure 19: Les étapes de biosynthèse de coumarines .	34
Figure 20: Structure de coumarine.	35
Figure 21: Structure des furocoumarines.	36
Figure 22: Structure des pyranocoumarines.	36
Figure 23: Structure des coumarines à l'état dimérique (bicoumarines).	36

Figure 24: Structure des coumarines à l'état trimérique (tricoumarines).	37
Figure 25: Principales espèces réactives de l'oxygène	41
Figure 26: Les différentes cibles des Espèces Réactives de l'Oxygène	41
Figure 27: Les origines des espèces réactives.	42
Figure 28: Vitamines antioxydantes	45
Figure 29: Exemples des principaux caroténoïdes	46
Figure 30: Structure chimique de samidin.	52
Figure 31: Effets de la simidin sur la viabilité cellulaire ave et sans LPS traitement (a) et production de NO (b) dans les macrophages RAW264.7.	52
Figure 32: L'acétate d'éthyle extraits de espèces <i>Seseli</i> (1-10) et (11) α -tocophérol à divers contestations.	53
Figure 33: <i>Seseli praecox</i> (Gamisans).....	54
Figure 34: Distribution des genre <i>Seseli</i> en Italie.	54
Figure 35: Affinités de liaison aux récepteurs CB du falcarinol.....	58
Figure 37: Analyse de Dixon du falcarinol	58
Figure 36: 20uM de falcarinol et rimonabant avec (SR141716) ont été incubés avec CB ₁ ou CB ₂ préparation de membrane réceptrices pendant 3h à 37°C.....	58
Figure 37: Quantification de l'expression de surface récepteurs CB ₁ et CB ₂ chez l'humain primaire et kératinocytes HaCaT	60
Figure 38: Effet du falcarinol, du rimonabant (SR1441716)et de l'anandamide sur IL-8 et CCL2/MCP-1 dans les kératinocytes HaCaT (10 ⁶ cellules)	60
Figure 39 : Le falcarinol (10 uM) et rimonabant (10 uM) sont induits par inverse blocage de l'expression d' IL-8 et de CCL2/MCP-1 stimulée par TNF-alpha (50 ng/ml) à partir de HaCaT cellules (10 ⁶ cellules).	61
Figure 40 : Effet in vivo du falcarinol ,du rimonabant et de l'histamine sur l'induction de l'œdème chez peau de l'avant-bras humain après la piqure	62

Table de matière

Dédicace

Remerciement

Liste des abréviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction 1

Synthèse Bibliographique

Etude botanique

I.1. La famille des Apiacées 2

I.1.1. Historique 2

I.1.2. Systématique 2

I.1.3. Distribution 4

I.1.4. Morphologie 7

I.1.5. Utilisation 10

I.1.5.1. Intérêt économique 10

I.1.5.2. Utilisation en médecine traditionnelle 10

I.2. Le genre *Seseli* 12

I.2.1. Distribution 12

I.2.2. Morphologie 12

I.2.3. Usage traditionnel 13

I.3. L'espèce *Seseli praecox* L. 14

I.3.1. Historique 14

I.3.2. Distribution 14

I.3.4. Morphologie 15

I.3.5. Systématiques 15

I.3.6. Usage traditionnel 15

Etude Phytochimique

I.4. Les composés phénoliques 17

I.4.1. Généralités 17

I.4.2. Localisation des polyphénols dans les plantes 18

I.4.3. Biosynthèse des composés phénoliques 18

I.4.4. Classification des composés phénoliques 19

I.4.4.1. Les phénols simples.....	20
I.4.4.2. Acides hydroxybenzoïques.....	21
I.4.4.3. Acides hydroxycinnamiques.....	21
I.4.4.4. Les coumarines.....	21
I.4.4.5. Les naphtoquinones.....	22
I.4.4.6. Les stilbènoïdes.....	22
I.4.4.7. Les flavonoïdes.....	23
I.4.4.8. Les lignanes.....	25
I.4.4.9. Les lignines.....	26
I.4.4.10. Les tanins.....	26
I.4.5. Les rôles des polyphénols.....	28
I.4.6. Applications industrielles des polyphénols.....	29
I.4.7. Les polyphénols comme antioxydants.....	29
I.4.8. Méthodes Extraction des polyphénols.....	30
I.4.8.1. Macération.....	30
I.4.8.2. L'extraction au Soxhlet.....	30
I.4.8.3. L'extraction assistée par ultrasons.....	30
I.4.8.4. L'extraction en phase solide (EPS).....	31
I.4.8.5. L'extraction assistée par micro-ondes.....	31
I.4.8.6. L'extraction par fluide supercritique.....	32
I.4.8.7. Les méthodes de l'extraction chromatographies.....	32
I.5. Les coumarines.....	33
I.5.1. Généralités.....	33
I.5.2. Les coumarines dans le règne végétal.....	33
I.5.3. Biosynthèse de coumarines.....	33
I.5.4. Propriétés physico-chimiques des coumarines.....	34
I.5.5. Le rôle des coumarines dans la plante.....	34
I.5.6. Classification.....	35
I.5.6.1. Les Coumarines simples.....	35
I.5.6.2. Les coumarines complexes.....	35
I.5.6.3. Coumarines à l'état dimérique ou trimériques.....	36
I.5.7. Intérêt pharmacologique des coumarines.....	37
I.5.8. La toxicité des coumarines.....	37

I.6. L'activité antioxydant.....	39
I.6.1. Les radicaux libres	39
I.6.2. Les principales espèces réactives de l'oxygène	39
I.6.2.1. Les ERO radicalaires	39
I.6.2.2. Les ERO non radicalaires	40
I.6.3. Les différentes cibles des Espèces Réactives de l'Oxygène	41
I.6.4. Le stress oxydant.....	42
I.6.4.1. Origine du stress oxydant	42
I.6.4.2. Principales affections liées au stress oxydant.....	43
I.6.5. Les antioxydants.....	43
I.6.6. Les différents types et sources d'antioxydants.....	43
I.6.6.1. Endogène : Les systèmes de défense enzymatiques.....	43
I.6.6.2. Exogène : Les systèmes de défense non enzymatiques.....	44
I.6.7. Utilisation des antioxydants	46

Études antérieures et Résultats

I.7.1. Les études antérieurs sur le genre <i>Seseli</i>	47
I.7.1.1. Les études phytochimiques	47
I.7.1.2. Les effets biologiques.....	51
I.7.1.2.1. L'activité antibactérien	51
I.7.1.2.2. L'activité antifongique	51
I.7.1.2.3. L'activité antinflammatoires.....	52
I.7.1.2.4. L'activité antioxydante	53
I.7.2. Les études antérieurs sur l'espèce <i>Seseli praecox</i> (Gamisans).....	54
I.7.2.1. <i>Seseli praecox</i> (Gamisans)	54
I.7.2.2. Les études phytochimiques	55
I.7.2.2.1. Cytotoxicité	55
I.7.2.2.2. Falcarinol	57
I.7.2.2.3. L'importance de falcarinol	63
I.7.3. Résultats	64
Conclusion et perspective	65

Références Bibliographiques

Résumé

Introduction

Introduction

L'Algérie, la porte de l'Afrique, par son climat très varié (la mer méditerranéenne au Nord et le Sahara dans le sud) et sa situation géographique particulière bénéficie d'une flore très riche et diversifiée répartie sur tout le territoire algérien. En effet, le Nord algérien présente une large gamme des espèces endémiques adaptées au climat de la zone et appartiennent aux différentes familles entre autre : les Lamiaceae, les Asteraceae, les Apiaceae, ... etc (**Quézel et Santa, 1963**).

La famille des Apiacées (Apiaceae), appelées anciennement Ombellifères (Umbelliferae), est une famille de plantes dicotylédones relativement homogène, caractérisée notamment par son inflorescence typique, l'ombelle comprend des plantes alimentaires comme la carotte, le céleri, le fenouil,... et des plantes condimentaires comme le carvi, la coriandre, le cumin nombreuses espèces toxiques les cigüe, les Oenanthe...etc.

Les produits du métabolisme secondaire sont en très grand nombre, plus de 200.000 structures définies et sont d'une variété structurale extraordinaire mais sont produits en faible quantité (**Hartman, 2007**). Ils sont classés en plusieurs composants chimiques dont les plus répandus sont : les polyphénols, les alcaloïdes, les terpènes (**Cuendet, 1999; Vermerris et Nicholson, 2006**).

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires, d'un poids moléculaire élevé. Ils sont largement distribués dans le règne végétal. Les polyphénols naturels regroupent un vaste ensemble de substances chimiques comprenant au moins un noyau aromatique, et un ou plusieurs groupes hydroxyles, en plus d'autres constituants. (**Haslam, 1993**).

Les coumarines est grandes classes des composés phénoliques ces substances sont très fréquentes chez les espèces appartenant à la famille des Apiaceae (**Murray et al., 1982**). Les espèces de genre *Seseli* contient des composés phénoliques consistant principalement des coumarines qui ont émient un antioxydant puissant.

Notre étude de recherche sur des source principaux actives de *Seseli praecox* L. comporte trois parties :

- ✓ Botanique : la famille des Apiaceae, le genre *Seseli* et l'espèce *Seseli Praecox* L.
- ✓ Phytochimique : les composés phénoliques, les coumarines et l'activité antioxydant.
- ✓ Enfin présentation des travaux antérieurs sur le genre *Seseli* et l'espèce *Seseli praecox*(Gamisans)(trouvé en Sardaigne) avec quelques effets biologiques et résultats.

Synthèse

Bibliographique

Etude botanique

I.1. La famille des Apiacées

I.1.1. Historique

Lors de l'apparition de l'homme, les Ombellifères (Apiaceae) sont déjà bien diversifiées et vraisemblablement très nombreuses. Alimentaires ou toxiques, elles ne manquent pas de se faire remarquer puis utiliser dès les premiers âges.

Elles figurent en effet, parmi les premiers écrits de l'humanité. Lorsque le fameux manuscrit du linéaire B fut déchiffré en 1952 par Michael Ventis et John Chadwick, les chercheurs ont dû se rendre à l'évidence qu'il s'agissait d'un inventaire. Parmi les produits végétaux de cet antique dénombrement, trois Ombellifères puissamment aromatiques étaient citées : la coriandre (*Coriandrum sativum* L.), le cumin (*Cuminum cyminum* L.) et le fenouil (*Foeniculum vulgare* Miller) (**Ventris et Chadwick, 1973**).

Dans la flore pharaonique de Loret en 1892, différents végétaux restes provenant des tombes égyptiennes ont été identifiés. Ainsi du céleri (*Apium graveolens* L.) a été retrouvé sous forme d'un collier constitué avec ses rameaux et de pétales de lotus bleu et un buplèvre (*Bupleurum*) dans une brique funéraire. L'aneth (*Anethum graveolens* L.) était utilisé pour ses vertus médicinales. On y a également retrouvé les trois Ombellifères citées dans le linéaire B (coriandre, fenouil, cumin) (**Loret, 1892**).

D'autres civilisations connaissaient et employaient également les Ombellifères. Ainsi les ouvrages médicaux chinois du 2^{ème} et du 3^{ème} siècle avant J-C. font état de neuf Ombellifères au moins. Quelques noms sanscrits désignent des Ombellifères et, avant l'arrivée des conquistadors au Mexique, les Indiens avaient déjà établi des classifications botaniques utilitaires comprenant également des Ombellifères.

I.1.2. Systématique

Cette vaste famille a été créée par Antoine Laurent de Jussieu en 1789 sous le nom d'Umbelliferae, puis nommée Apiacées par John Lindley en 1836 (**Boldi, 2004**). Cette famille a été également jusqu'à il y a quelques années très fréquemment décrite sous le nom d'Ombellifères, en relation avec la structure en ombelles des inflorescences.

Selon la classification classique d'Arthur Cronquist (**Clardy et Walsh, 2004**)(**Koehn et Carter, 2005**) basée sur des caractères morpho-anatomiques et chimiques, la famille appartient à la division des Magnoliophyta (encore appelées Angiospermes ou plantes à

fleurs), classe des Magnoliopsida, sous-classe des Rosidae et ordre des Apiales. Cette position systématique est discutée au sein de la communauté scientifique des Botanistes.

En effet, d'autres auteurs classiques de référence tels que Thorne, Dahlgren ou encore Takhtajan, la placent au sein des Araliales en raison de caractères morphologiques proches de la famille des Araliacées (Newman et Cragg, 2012).

Dans la systématique classique, suivant en cela les travaux de Drude (Radford *al.*, 2011), les Apiacées se répartissent en 3 sous-familles selon les caractères morphologiques du fruit : les Apioideae (sous-famille la plus vaste), les Hydrocotyloideae et les Saniculoideae.

Une autre classification, plus récente, est la classification phylogénétique dite «APG» (*Angiosperm Phylogeny Group*), régulièrement actualisée (dernière version APG III 2009). Celle-ci, basée sur des caractères moléculaires issus de gènes chloroplastiques permet de faire apparaître une dynamique évolutive ainsi que des liens de parenté existant entre les différents taxons.

Selon cette classification, l'ordre des Apiales serait monophylétique. Les Apiacées occupent une position assez haute dans l'évolution en faisant partie des Eu-dicotylédones évoluées encore appelées Astérides. Malgré tout, les Apiacées n'en possèdent pas tous les critères, à savoir par exemple des fleurs encore dialypétales, alors que la majorité des Astérides présentent des fleurs gamopétales, reflet d'une adaptation évolutive à la protection des pièces reproductrices. Par contre, le caractère tenuinucellé des ovules et la présence d'un seul tégument, ou bien encore certains caractères biochimiques, signent leur appartenance aux Astérides.

La position systématique de la famille selon la classification de (Cronquist, 1981) :

Règne: Plantae
Sous-règne: Tracheobionta
Division: Magnoliophyta
Classe: Magnoliopsida
Sous-classe: Rosidae
Ordre: Apiales
Famille: Apiaceae.

Une synthèse de la position systématique de la famille des Apiacées selon les principaux auteurs précédemment cités figure dans le (**Tableau 01**) suivant.

Tableau 01 : Position de la famille des Apiacées dans les systèmes de classifications évolutives.

Auteur	Engler	Cronquist	Thorne	Dahlgren	Takhtajan	APGIII
Super-classe						Tricolpées (Eudicotylédones)
Classe	Dicotyledonae	Magnoliopsida				Tricolpées évoluées
Sous-classe	Archichlamydae	Rosidae	Magnoliidae		Cornidae	Asteridae
Super-ordre			Cornanae	Aralianae		Euastéridées IIIou Campanulidées
Ordre	Umbelliflorae	Apiales	Araliales			Apiales
Famille	Umbelliflorae	Apiaceae				

I.1.3. Distribution

les Apiaceae renferment environ 3000 - 3750 espèces et 300 - 455 genres (**Tabanca et al., 2006**). Mais elle est particulièrement représentée dans les régions tempérées de l'hémisphère nord et des montagnes tropicales (**figure 01**).

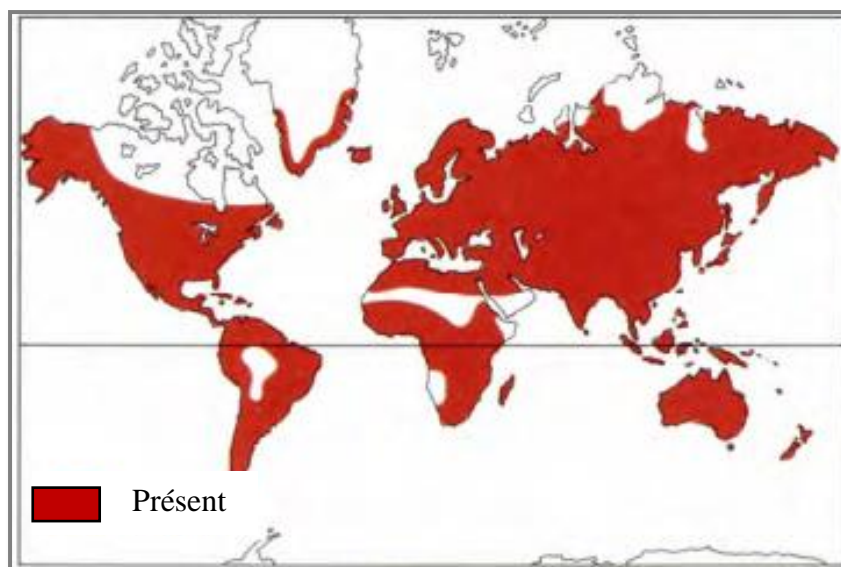


Figure 01: Répartition géographique mondiale des Apiaceae (**Bousetla et al., 2005**).

C'est une famille très homogène facile à reconnaître grâce à son inflorescence en ombelles composées. Paradoxalement, les espèces de cette famille sont assez difficiles à différencier les unes des autres (Bousetla et al., 2005).

Les genres se répartissent entre les divers continents, avec une prédominance pour le continent asiatique (Tableau 02).

Tableau 02: Répartition mondiale des genres des Apiaceae (Bousetla et al., 2005).

Continent	Genres	Endémiques
Afrique	126 divers	50
Amérique	197	52
Asie	265	159
Australie	36	11
Europe	139	29

La famille des Apiaceae occupe une place importante dans la flore algérienne où elle est représentée par 56 genres, 130 espèces (dont 24 endémiques) et 26 sous espèces (Tableau 03) (Quezel et Santa, 1963).

Tableau 03: Genres d'Apiaceae rencontrés en Algérie (Quezel et Santa, 1963).

N°	Genre	Nombre d'espèces	Nombre de sous espèces	Espèces endémiques
1	<i>Ammi</i>	2		
2	<i>Ammiopsis</i>	1		
3	<i>Ammodaucus</i>	1		
4	<i>Ammoides</i>	2		1 (<i>A. atlantica</i>)
5	<i>Anethum</i>	1		
6	<i>Anthriscus</i>	2		
7	<i>Apium</i>	1		
8	<i>Balansaea</i>	1		1 (<i>B. glaberrima</i>)
9	<i>Bifora</i>	1		
10	<i>Brachyapium</i>	2		
11	<i>Bunium</i>	7		4 (<i>B. fontanesii</i> , <i>B. chaberti</i> , <i>B. elatum</i> , <i>B. crassifolium</i>)
12	<i>Bupleurum</i>	14		5 (<i>B. plantagineum</i> , <i>B. atlanticum</i> , <i>B. montanum</i> , <i>B. balansae</i> , <i>B. oligactis</i>)

13	<i>Capnophyllum</i>	1		
14	<i>Carum</i>	2		2 (<i>C. montanum</i> , <i>C. foetidum</i>)
15	<i>Caucalis</i>	4		1 (<i>C. bifrons</i>)
16	<i>Chaerophyllum</i>	1		
17	<i>Conium</i>	1		
18	<i>Conopodium</i>	1		
19	<i>Coriandrum</i>	1		
20	<i>Crithmum</i>	1		
21	<i>Cuminum</i>	1		
22	<i>Danaa</i>	1		
23	<i>Daucus</i>	11	8	1 (<i>D. reboudii</i>)
24	<i>Echinophora</i>	1		
25	<i>Elaeoselinum</i>	2		
26	<i>Eryngium</i>	7		
27	<i>Ferula</i>	5		2 (<i>F. Cossoniana</i> , <i>F. vesceritensis</i>)
28	<i>Foeniculum</i>	1	3	
29	<i>Helosciadium</i>	3		
30	<i>Heracleum</i>	1	2	
31	<i>Hippomarathrum</i>	1	2	
32	<i>Hohenackeria</i>	2		
33	<i>Hydrocotyle</i>	1		
34	<i>Kundmannia</i>	1		
35	<i>Magydaris</i>	2		
36	<i>Malabaila</i>	1	1	
37	<i>Margotia</i>	1		
38	<i>Oenanthe</i>	6		1 (<i>Oe. Virgata</i>)
39	<i>Orlaya</i>	3		
40	<i>Petroselinum</i>	1		
41	<i>Peucedanum</i>	3		1 (<i>P. munbyi</i>)
42	<i>Physocaulos</i>	1		
43	<i>Pimpinella</i>	2		1 (<i>P. battandieri</i>)
44	<i>Pituranthos</i>	4	5	4 (<i>P. reboudii</i> , <i>P. scoparius</i> , <i>P. battandieri</i> , <i>P. chloranthus</i>)
45	<i>Reutera</i>	1		
46	<i>Ridolfla</i>	1		
47	<i>Sanicula</i>	1		
48	<i>Scandix</i>	3	2	
49	Seseli	4		
50	<i>Sison</i>	1		
51	<i>Smyrniium</i>	2		
52	<i>Thapsia</i>	3		
53	<i>Tinguarra</i>	1		
54	<i>Tordylium</i>	1		
55	<i>Torilis</i>	2	3	
56	<i>Turgenia</i>	1		

Un simple regard du contenu de cette liste permet de constater la diversité générique algérienne de cette famille. Les genres *Bupleurum* et *Daucus* sont les plus riches au niveau spécifique avec respectivement 14 et 11 espèces, Alors que la majorité est représentée par une ou deux espèces.

I.1.4. Morphologie

Les plantes appartiennent à la famille des Apiaceae sont essentiellement herbacées annuelles, bisannuelles ou le plus souvent vivaces, rarement ligneuses et arbustives, elles ont un plan floral fixe, des fleurs hermaphrodites, rarement dioïques ou polygames, disposées en ombelles, souvent munies à la base d'un verticille de bractées (involucre) ou composées de plusieurs ombelles simples (ombellules), presque toujours pourvues de bractéoles (involucelle) (**Bach et al., 1979**).

➤ **Tiges**

Tiges à entre-nœuds souvent creux, canaux sécréteurs, contenant des huiles essentielles, des résines, des saponines triterpéniques, des coumarines, des polyacétylènes, des monoterpènes et des sesquiterpènes, de l'umbelliférose (un trisaccharide) comme matière de réserve. Ces tiges portent à l'extérieur des sillons dans le sens de la longueur (tiges cannelées) (**Bach et al., 1979**).

➤ **Feuilles**

Les feuilles sont alternes, sans stipules, pennées ou palmées et le plus souvent composées à folioles profondément découpées ou lobées, mais certaines espèces ont des feuilles entières (buplèvre par exemple), à nervation pennée à palmée. Les pétioles sont souvent élargis à leur base, engainant la tige (**Bach et al., 1979**).

➤ **Inflorescences**

L'ombelle représente l'inflorescence typique des Apiaceae, anciennement appelées pour cette raison Ombellifères. Les ombelles peuvent être simples, munies à leur base d'un verticille de bractées formant un involucre. Les ombelles peuvent également être composées d'ombellules, pourvues à leur base de bractéoles disposées en involucelle (**Bach et al., 1979**).

➤ **Fleurs**

Les fleurs sont petites, pentamères, le plus souvent blanches ou jaunâtres, quelque fois rougeâtres comme la fleur centrale de l'ombelle de carotte. Elles comptent 5 pétales et 5 étamines et ont au centre un ovaire infère à deux carpelles. Les sépales sont absents ou très réduits du fait que le calice est presque complètement soudé à l'ovaire. Parfois, les fleurs périphériques de l'ombelle sont irrégulières, avec des pétales externes nettement plus grands, contribuant ainsi à faire de l'ombelle une simili fleur (**Bach et al., 1979**).

➤ **Ovaire et Ovules**

Ovaire infère à placentation généralement axile ; styles plus ou moins renflés à la base, formant un organe nectarifère (le stylopode) au sommet de l'ovaire ; stigmates généralement de 2 à 5, réduits, capités à tronqués, ou allongés. Un ovule par loge, unitégumentés et ténuinucellés ou plus rarement crassinucellés (**Bach et al., 1979**).

➤ **Fruit**

Son organisation est constante et les variations de structure servent à la classification de la famille. Ce fruit est un diakène (double méricarpe indéhiscent) où la paroi du fruit est constituée par la base des verticilles floraux externes et par la paroi des carpelles. Les deux méricarpes, habituellement soudés et surmontés des restes du style se séparent bientôt de bas en haut d'une columelle centrale qui les maintient unis (**Bach et al., 1979**).

Chaque méricarpe présente une face commissurale plane et une face dorsale, plus ou moins arrondie, qui porte cinq côtes longitudinales saillantes : une dorsale, deux latérales et deux marginales (ce sont les côtes primaires). Sur la face commissurale, chaque méricarpe possède deux nervures et deux faisceaux. Entre deux côtes primaires existe une dépression (vallécule) où l'on trouve une ou plusieurs poches sécrétrices allongées ou bandelettes qui sont propres à la paroi du fruit (**Bach et al., 1979**).

➤ **Organes souterrains**

Ce sont souvent des racines pivotantes, dures (persil, fenouil) pouvant même se tubériser (carotte) et ayant au collet une structure de tiges se prolongeant sans discontinuer en un pivot radicaire portant des radicelles ou de petite racines secondaires (**Bach et al., 1979**).

➤ **Organisation florale**

Simple et régulière, la fleur répond toujours à la formule florale:

$$5 S \text{ (Sépales)} + 5P \text{ (Pétales)} + 5E \text{ (Étamines)} + 2C \text{ (Carpelles)}$$

* Le calice est réduit le plus souvent à 5 petites dents persistantes ou caduques.





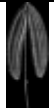


* La corolle a une préfloraison libre ou imbriquée suivant la taille des pétales.

Ceux-ci ont un onglet court, un limbe élargi entier, à pointe enroulée en de dans. Les pétales extérieurs prennent souvent un plus grand développement.

* Cinq étamines insérées sous un disque (stylopode) apparaissent les premières dans la fleur, suivies par les pétales, puis par les sépales et, enfin, par les carpelles.

* Deux styles restent libres et divergents. Leur base élargie forme un double coussinet glanduleux (stylopode), coiffant les deux ovaires (**Bach et al., 1979**).

Tableau 04: Parties anatomiques d'une Apiaceae (**Wood et al., 1974**).

Apiaceae plante fleurie Angélique (<i>Archangelica officinalis</i>) Inflorescence en ombelles composées	
Fleur de carotte (<i>Daucus carotta</i>)	
Coupe longitudinale d'une fleur après la chute des étamines. Fleur de grande ciguë (<i>Conium maculatum</i>)	
Fruit d'Anis (diakène) (<i>Pimpinella anisum</i>)	
Fruit de Fenouil (diakène) (<i>Foeniculum dulce</i>)	
Coupe d'un fruit (diakène) montrant les sections des canaux sécréteurs	
Sommet du rhizome	

I.1.5.Utilisation

I.1.5.1.Intérêt économique

Les Apiaceae renferment de nombreuses plantes alimentaires et aromatiques (Spichiger et al., 2004) : *Anethum graveolens* L.(l'aneth), *Apium graveolens* L.(le céleri), *Carum carvi* L.(le carvi), *Coriandrum sativum* (le coriandre), *Cuminum cyminum* (le cumin), *Daucus carota* (la carotte), *Foeniculum vulgare* (le fenouil), *Pastinaca sativa* L. (le panais), *Petroselinum crispum* (le persil) et *Pimpinella anisum* L. (l'anis).

D'autres Apiaceae sont utilisées comme additifs naturels dans l'industrie alimentaire, certaines espèces sont comestibles, telles que: *Daucus carota* (carotte), *Pastinaca sativa* (panais), *Foeniculum vulgare*, etc.

Certaines espèces sont utilisées comme condiments ou épices, comme *Carum carvi* (cumin), *Anetum graveolens* (aneth), *Pimpinella anisum* (anis) *Petroselinum sativum* (persil), *Foeniculum vulgare* var. (fenouil) et *Coriandrum sativum* (coriandre).

D'autres sont utilisées comme arômes pour les boissons, tel est le cas d'*Angelica archangelica* (angélique), *Laserpitium gallicum* et plusieurs espèces d'*Heracleum* (Doneanu et Anitescu, 1998; Olle et al., 2010).

Certains genres sont cependant très toxiques, comme *Conium* (la grande ciguë, dont on dit qu'elle a été utilisée pour le suicide de Socrate), et *Cicuta* (la ciguë vireuse).

I.1.5.2.Utilisation en médecine traditionnelle

Ammi majus : le fruit est utilisé dans le traitement du psoriasis et pour pigmenter les taches blanches apparaissant sur l'épiderme dans le vitiligo. Son action photosensibilisatrice est due à la présence de nombreuses furocoumarines dérivées du psoralène et dont l'une des plus connues est le bergaptène (Sofowara, 2010).

Ammi visnaga : les graines sont une source de khelline et de visnagine, furochromones à activités spasmolytiques et vasodilatatrices de la circulation coronarienne, et de flavonoïdes, diurétiques et emménagogues. Les pédicelles sont vendus comme cure-dents au Maghreb. Elle est utilisée en Irak comme source de colorant rouge (Sofowara, 2010).

Anethum graveolens (aneth) : propriétés analogues à celle de l'anis et du fenouil autrement dit antispasmodique digestif, eupeptique, carminatif et diurétique (**Boullard, 2001**).

Angelica archangelica (angélique) : la racine contient une furocoumarine, l'angélicine qui possède une activité sédative. L'angélique doit à son essence ses propriétés stomachiques, eupeptiques et carminatives (**Sofowara, 2010**).

Apium graveolens (ache des marais) : diurétique, carminative et tonique.

Cicuta virosa (ciguë vireuse) : poison violent utilisé en homéopathie (épilepsie).

Conium maculatum (grande ciguë) : antispasmodique et sédative à faible dose.

Eryngium maritimum (panicaut de mer) : diurétique et laxatif.

Eryngium campestre (chardon roland) : racine diurétique.

Ferula tingitana : contient la gomme ammoniacque, anciennement médicinale.

Heracleum sphondylium (grande berce) : hypotenseur, stimulant, digestif.

Oenanthe : toutes les espèces sont toxiques.

I.2. Le genre *Seseli*

I.2.1. Distribution

La plupart des espèces de genre *Seseli* distribué dans le Irano-Turonien, Euro-Sibérien et est Méditerranée région géographique (Davis et al, 1988 ; Dogan et al, 2011). Le nombre total de *Seseli* taxons à travers le monde est d'environ 125-140, avec 101 espèces trouve dans en Asie et 9 en Turquie (Pimenov et Leonov, 1993). Selon genre *Seseli* contribuer 10 espèces de flore de la Serbie (Nikolié, 1975). Le genre *Seseli* comprend environ 50 espèces présentes en Europe en Asie, Afrique et en Australie www.sardegnaambiente.it.

I.2.2. Morphologie

Seseli genre de plantes dicotylédones polypétales de la famille Apiacées (Ombellifères), et de la pentandrie digynie L., les principaux caractères sont les suivants; involucre ou collerette universelle ordinairement nulle involucelles ou collerettes partielles formées d'une ou d'un petit nombre de folioles linéaires ombelle roide composée d'un grand nombre d'ombellules ramassés un peu globuleuses calices à peine visible corolle régulière à cinq pétales cordiformes et égaux cinq étamines à filets subulés terminés par des anthères simple ovaire surmonté de deux styles divergent et terminés par des stigmates obtus fruit petits ovoïdes marqués de cinq côtes et d'autant de valvules (Pierre et Joseph, 1844).

Les *Seseli* sont des plantes herbacées, à feuilles alternes, une ou deux fois ailées, composées deux folioles étroites , linéaires : leur fleures sont blanches ou quelques fois un peu rougeâtres disposées en ombelle, dont les ombellules sont courtes, ramassées et un peu globuleuses. On en connoît une trentaine d'espèces, la plupart naturellement partie de méridionale l'Europe (Levrault, 1827).

I.2.3. Usage traditionnel

Les espèces de *Seseli* sont principalement riche en coumarines outre les terpénoïde, les huiles essentielles,....etc (**Barrero et al.,1990 ;Tosun et Özkal, 2003**).Et ont de nombreuses activités pharmacologiques importantes avec des effets curatifs comme dans inflammation, gonflement, rhumatisme, douleur et rhume (**Hu et al., 1990**).

D'autre part, les fruit de *Seseli indicum* auraient été anthelminthiques, propriétés carminative, stomacales et stimulantes (**Tandan et al., 1990**). *Seseli sibiricum* est utilisé pour mélanger des boissons et comme médicament pour le bétail au Cachemire (**Austin et al., 1968**).

De plus, fruits de *Seseli libanotis* étaient un remède local pour la tension artérielle contrôle au Pakistan en plus de son huiles essentielle des fruits a un puissant antimicrobienne. (**Syed et al., 1989**). Alors que *Seseli indicum* présentait un forte répulsive contre les insectes (**Dixit et al., 1992**) et les fongitoxicité (**Chaturvedi et Tripath, 1989**).

Les fruits de *Seseli tortuosum* sont enregistrés comme emménagogue anti-flatulence (**baytop, 1999**).De plus les feuilles de *Seseli libanotis* (Kelemkesir ou Kelemenkesir en Turc) sont consommé comme légume dans de l'est de la Turquie (**baytop, 1994**).

En Turquie ils existe peu d'études sur les espèces de *Seseli* basse sur les coumarines (**Tosun et al., 2005; Tosun, 2006; Tosun et al., 2006a, Zhang et al., 2010; Shehzad et al., 2013**) et les huiles essentielles (**Baser et al., 2000 ;Kaya et al., 2003 ;Tosun et al., 2005 ;2006b ;2006c**).au paravent, antimicrobiennes (**Tosun et al., 2004**) anti-inflammatoire et anti-nociceptifs (**Kupeli et al., 2005; Tosun et al., 2009;Chun et al., 2016**).

I.3. L'espèce *Seseli praecox* L.

I.3.1. Historique

Historiquement signalé sous le nom de *Seseli bocconeii* au cap de Garde par **Battandier (1910)**, ce n'est que lors de sa redécouverte, le 20 mars 2006, que son identité a pu être précisée à l'aide de la flore d'Italie (**Pignatti, 1982**) et rattachée au *Seseli praecox* décrit peu avant d'après des spécimens de Corse et de Sardaigne, faisant de *S. bocconeii* s. une endémique sicilienne. Par la suite, nous avons pu en découvrir plusieurs stations éparpillées dans la péninsule de l'Edough (Nord-Est algérien).

I.3.2. Distribution

Le cap de garde localisé dans la partie nord-est de la péninsule de l'Edough il se prolonge dans la mer Méditerranée sur une longueur de 1785 m et une largeur de 785 m. Les expositions dominantes sont nord et nord-est (**Hamel et Boulemtafes, 2017b**). Les falaises sont colonisées par : *Seseli praecox* Guss. (**Figure 02**).

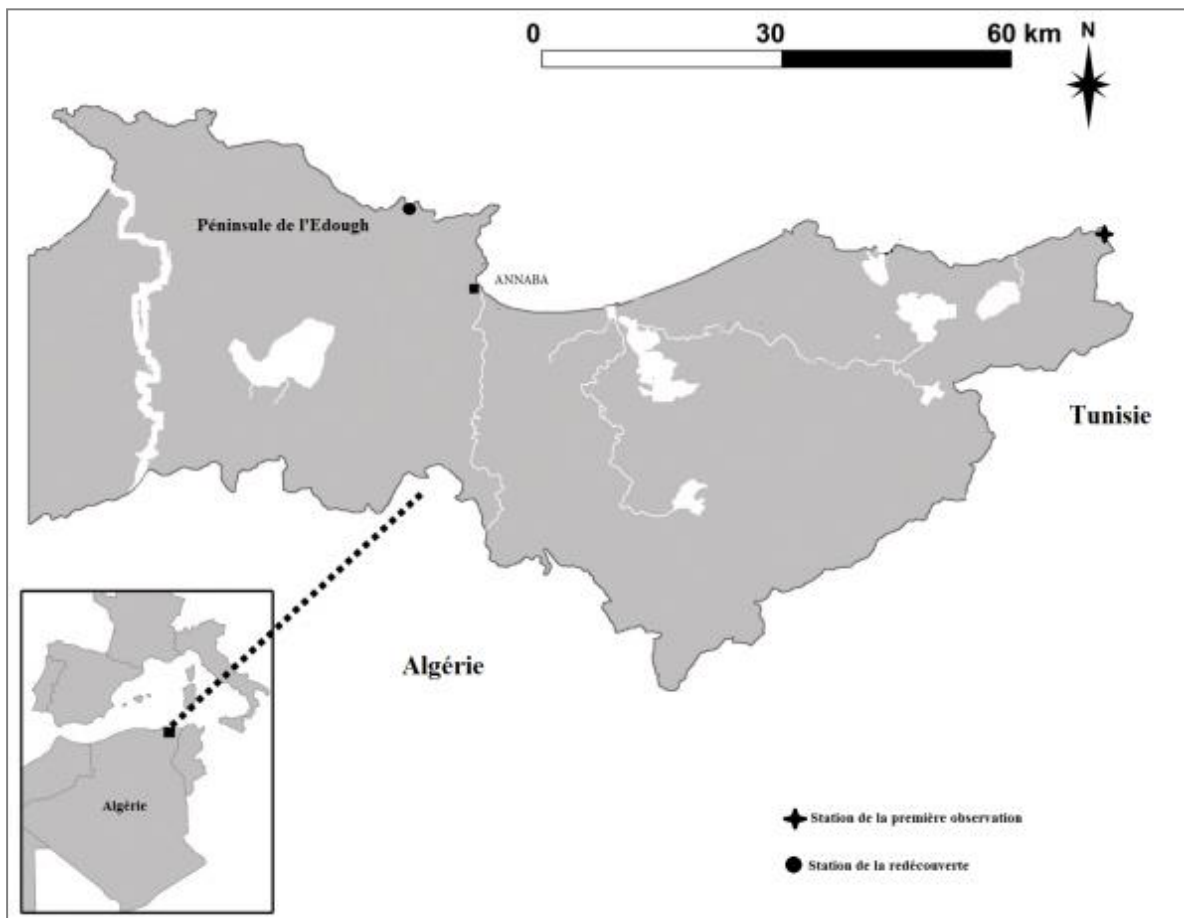


Figure 02: Localité de l'espèce *Seseli praecox* en Algérie (Annaba)

I.3.4. Morphologie

Est une plante vivace suffruticose, Hemicriptofita scaposa, appartenant à la famille des Apiacées (ou Umbellifères) elle sont petites leur hauteur est en moyenne d'une trentaine de centimètres. La partie basale est constituée d'une grande tige ligneuse par les résidus secs des gaines foliaires. Les feuilles sont largement gaines sur la tige ils sont pennés-sept et ont des segments linéaires et trifides. ils ont une apparence audacieuse et sont recouverts d'une voile cireux qui leur donne une couleur glauque marquée. Les fleurs sont rassemblées en ombelles voyantes, normalement composées de dix à douze rayas les fleurs, individuellement, sont peu visible, sont formées de cinq pétales blancs à dos pubescent et traverses par une strie brune longitudinale. Les feuilles est constitué d'une akène pubescent et nervuré, d'environ deux millimètres de long (**Figure 03**) www.atlantides.it.

I.3.5. Systématiques

Règne :	Plantae
Embranchement :	Spermatophytes
Sous – Embranchement :	Angiospermes
Classe :	Magnoliopsida
Sous-classe :	Rosidae
Ordre :	Apiales
Famille :	Apiaceae
Genre :	Seseli
Espèce :	<i>Seseli praecox</i> L.

I.3.6. Usage traditionnel

Le genre *Seseli* à été mentionne a plusieurs reprises dans la traduction de Materai Medica De Mattioli (1568), indiquant pour le traitement de la dysurie de l'essoufflement et contre la toux chronique.

Le falcarinol isolé à partir l'espèce *Seseli praecox* Gamisans bien connu pour ses allergènes cytotoxique antifongique que des propriétés antibactérienne (**Leonti et al, 2010**).



Figure 03: *Seseli praecox* L.

(a) La plante étude, (b) Les fleurs, (c) L'Inflorescences, (d) Les feuilles, (e) Les graines.

Etude Phytochimique

I.4. Les composés phénoliques

I.4.1. Généralités

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires, d'un poids moléculaire élevé. Ils sont largement distribués dans le règne végétal (**Haslam, 1993**). Les polyphénols sont caractérisés par la présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle, libre ou engagé dans une autre fonction : éther, ester, hétéroside (**Boubekri, 2014**).

Les polyphénols sont présents partout dans les racines, les tiges, les fleurs, les feuilles de tous les végétaux. Les principales sources alimentaires sont les fruits et les légumes (**Middleton et al., 2000**).

Les composés phénoliques peuvent être engendrés par deux voies métaboliques : la voie du shikimate, la plus courante, qui conduit entre autre à la formation des acides phénoliques, flavonoïdes et lignanes; et la voie des polyacétates qui est à l'origine de composés polycycliques tels que les coumarines, les xanthones et les quinones (**Bruneton, 2008**).

Plus de 9000 composés phénoliques naturels sont identifiés (**Hui et al., 2017**). La structure des composés phénoliques naturels varie depuis les molécules simples (acides phénoliques simples) vers les molécules les plus hautement polymérisées (tanins condensés) (**Urquiaga et Leighton, 2000**).

Ils participent aux réactions de défense face à différents stress biotiques ou abiotiques (pathogènes, rayonnements UV...) et contribuent à la qualité organoleptique des aliments issus des végétaux (couleur, astringence, arôme, amertume). Leur répartition tant qualitative que quantitative dans la plante varie selon les espèces, les organes, les tissus ou encore les différents stades de développement (**Kühnau , 1976**). Chez la plante ils contribuent dans le développement, la reproduction, la croissance cellulaire, la différenciation, l'organogenèse, la floraison et la lignification (**Macheix et al., ,2005**).

Les polyphénols possèdent des propriétés biologiques diverses : antioxydant, antidiabétique, anticancéreux, antiinflammatoire, cardioprotecteur, ostéoprotecteur, neuroprotecteur, antihypertenseur, anti-âge, antiseptique, protecteur cérébrovasculaire, réducteur de cholestérol, hépatoprotecteur, antifongique, antibactérien (**Ganesan et al., 2017**).

I.4.2. Localisation des polyphénols dans les plantes

A l'échelle de la cellule, les composés phénoliques sont synthétisés dans le cytosol et sont répartis dans la vacuole et la paroi. Dans la vacuole, les polyphénols sont conjugués, avec des sucres ou des acides organiques, ce qui permet d'augmenter leur solubilité et de limiter leur toxicité pour la cellule. Au niveau de la paroi, on trouve surtout de la lignine et des flavonoïdes (**Bénard, 2009**).

Au niveau tissulaire, la localisation des polyphénols est liée à leur rôle dans la plante. Au sein même des feuilles la répartition des composés est variable, par exemple les anthocyanes et les flavonoïdes sont majoritairement présents dans l'épiderme. Au niveau de la plante entière, il faut noter que certains composés ne sont accumulés que dans des organes bien définis. Chez la pomme par exemple, les composés phénoliques interviennent au niveau de la coloration de la peau via les anthocyanes, et dans la qualité organoleptique de la chair, notamment pour l'amertume ou l'astringence (**Bénard, 2009**).

I.4.3. Biosynthèse des composés phénoliques

Les composés phénoliques des végétaux peuvent être engendrés par deux voies aromagénèse différents : (**Bruneton, 1999**) (**Figure 04**).

La voie la plus courante est celle qui, *via* la shikimate (l'acide shikimique), conduit des oses aux acides aminés aromatique (phénylalanine et tyrosine) puis, par désamination de ce dernier, aux acide cinnamique et à leur très nombreux dérivés : acides benzoïques, acétophénones, lignanes et lignines, coumarines,... etc.

L'autre voie part de acétate et conduit à des poly-B cétoester de longueurs variables, les polyacétates, qui engendrent, par cyclisation (réaction de Claisen ou condensation aldolique) des composés souvent polycycliques : chromones, isocoumarines, arcinols, depsides, depsidones, , les xanthones et les quinones,... etc.

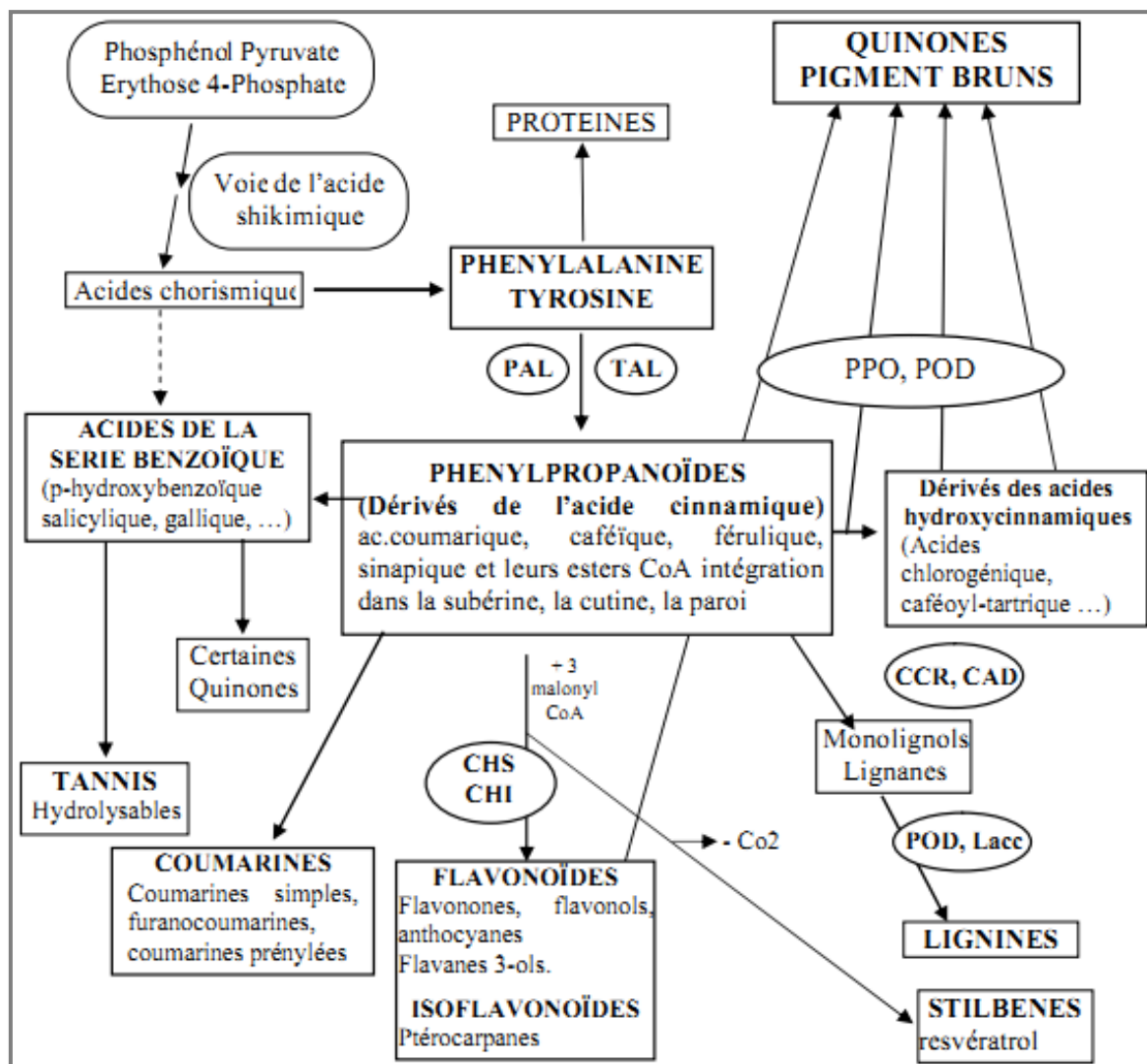


Figure 04: Les grandes lignes de biosynthèse des principaux groupes de composés phénoliques (Macheix et al., 2005).

PAL: phénylalanine ammonialyase; **TAL:** tyrosine ammonialyase; **CCR:** cinnamate CoA réductase; **CAD:** Cinnamyl alcool déshydrogénase; **CHS:** chalcone synthase; **CHI:** chalcone flavanone isomérase; **PPO:** polyphénoloxydases; **POD:** peroxydases; **Lacc:** laccases.

I.4.4. Classification des composés phénoliques

Les composés phénoliques peuvent être regroupés en de nombreuses classes qui se différencient d'abord par la complexité du squelette de base (allant d'un simple C₆ à des formes très polymérisées). Ensuite par le degré de modification de ce squelette (degré d'oxydation, d'hydroxylation et de méthylation, ...etc.). Enfin par les liaisons possibles de ces molécules de base avec d'autres molécules (glucides, lipides, protéines, autres métabolites secondaires pouvant être ou non des composés phénoliques) (Harborne, 1989 ; Macheix et al., 1990) (Tableau 05).

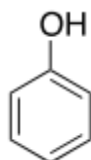
Tableau 05: Principales classes des composés phénoliques (Macheix et al., 2005).

Squelette carboné	Classe	Exemple	origine
C ₆	Phénols simples	Catéchol	
C ₆ - C ₁	Acides hydroxybenzoïques	<i>p</i> -Hydroxybenzoïque	Epices, fraise
C ₆ - C ₃	Acides hydroxycinnamiques Coumarines	Acides caféique, férulique Scopolétine, esculétine	Citrus Citrus
C ₆ - C ₄	Naphtoquinones	Juglone	Noix
C ₆ -C ₂ - C ₆	Stilbène	Resvératrol	Vigne
C ₆ -C ₃ - C ₆	Flavonoïdes		
	✓ Flavonols	Kaempférol, quercétine	Fruits, légumes, fleurs
	✓ Anthocyanes	Cyanidine, pélargonidine	Fleure, fruits rouges
	✓ Flavanols	Catéchine, épicatechine	Pomme, raisin
	✓ Flavanones	Naringénine	Citrus
	Isoflavonoïdes	Déidzéine	Soja, pois
(C ₆ - C ₃) ₂	Lignanes	Pinorésinol	Pin
(C ₆ - C ₃) _n	Lignines		Bois, noyau des fruits
(C ₁₅) _n	Tannins		Raisin rouge, Kaki

I.4.4.1. Les phénols simples

Le groupe des phénols simples se caractérise par une structure simple, à savoir un cycle aromatique portant au moins une fonction hydroxyle -OH. Les phénols simples les plus complexes peuvent comporter plusieurs fonctions -OH, libres ou non ainsi que quelques chaînes alkyles (**Figure 05**)(Thomas, 2016).

Le représentant le plus « simple » de ce groupe est le phénol. Longtemps utilisé comme antiseptique puissant, son utilisation a été arrêtée en raison de sa toxicité. Il était également utilisé pour conserver les aliments (viandes, poissons, charcuterie...) dans la technique du fumage (Thomas, 2016).

**Figure 05:** Structure chimique du phénol (Thomas, 2016).

I.4.4.2. Acides hydroxybenzoïques

Ce groupe comporte les acides dérivés de l'acide benzoïque, ce dernier étant la molécule la plus simple de cet ensemble. Ces molécules existent souvent sous forme d'esters ou de glycosides (Thomas, 2016).

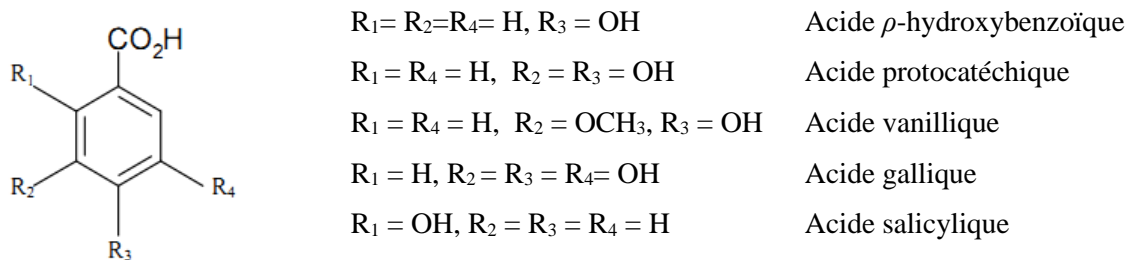


Figure 06: Principaux types de acides hydroxybenzoïques (Arimboor et al.,2008).

I.4.4.3. Acides hydroxycinnamiques

Ces composés sont dérivés directement de l'acide cinnamique qui n'est, lui-même, pas un acide phénolique. Ils sont très largement présents dans l'alimentation (Thomas, 2016).

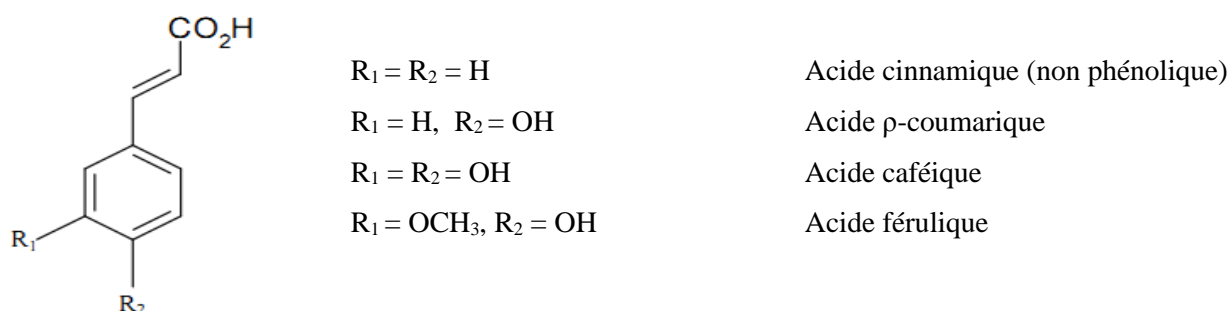


Figure 07: Principaux types de acides hydroxycinnamiques (Arimboor et al., 2008).

I.4.4.4. Les coumarines

Les coumarines dérivent des acides hydroxycinnamiques par cyclisation interne de la chaîne latérale. Les coumarines ont fréquemment un rôle écologique ou biologique.

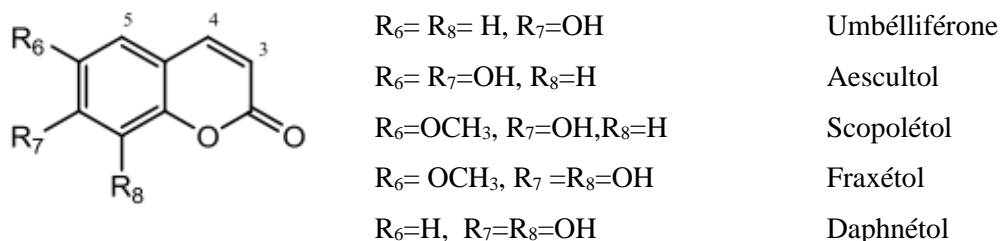


Figure 08: Principaux types de coumarines (Macheix et al., 2005).

I.4.4.5. Les naphtoquinones

Le groupe des naphtoquinones dérive, comme son nom l'indique, de la 1,4-naphtoquinone (**Figure 09**)(**Thomas, 2016**).

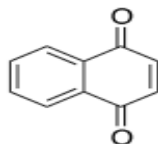


Figure 09: Structure chimique de la 1,4-naphtoquinone (**Thomas, 2016**).

La principale molécule utilisée dans ce groupe est la juglone, ou 5-Hydroxy-1,4-naphthalenedione, que l'on trouve essentiellement dans le noyer noir. Elle est toxique vis-à-vis des autres plantes en provoquant des retards de développement. Cette molécule aurait également des propriétés anticancéreuses (**Figure 10**) (**Chen et al, 2009**).

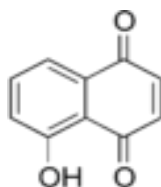


Figure 10: Structure chimique de la juglone (**Thomas, 2016**).

I.4.4.6. Les stilbèneoïdes

Sous le terme stilbèneoïdes sont regroupés les dérivés hydroxylés du stilbène ou trans-1,2-diphényléthylène. Ils se caractérisent par deux noyaux benzéniques séparés par deux atomes de carbone, ils sont synthétisés par certaines plantes et par les bactéries (**Thomas, 2016**)(**Figure 11**).

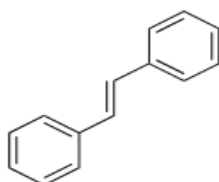


Figure 11:Structure chimique du stilbène (**Thomas, 2016**).

Les stilbènes sont, naturellement, présents dans une grande variété de produits alimentaires comme les raisins, les baies, les cacahuètes, le vin rouge et certaines plantes médicinales comme *Polygonum cuspidatum*, *Rhodomyrtus tomentosa*, *Rheumundum latum* (**Reinisalo et al, 2015**).

Les stilbènes sont des phytoalexines synthétisées par les plantes en réponse à l'attaque par les microbes pathogènes : champignons, bactéries et virus (**Hurtado et al., 2017**). Ils possèdent un large spectre d'effets thérapeutiques : antioxydant, anticancéreux, cardioprotecteur et neuroprotecteur (**Filippis et al., 2017**).

Le resvératrol, ou 5-[(E)-2-(4-hydroxyphényl)-éthényl] benzène-1,3-diol, est un polyphénol que l'on retrouve dans le raisin et les cacahuètes. Il se présente sous la forme de deux isomères, cis- et trans-. Le passage (réversible) de la forme trans- à la forme cis- peut se faire par une simple exposition à la lumière. Notons que la forme trans- possède une activité antioxydante très nettement supérieure à celle de la forme cis- (**Mérillon et al., 1997**).

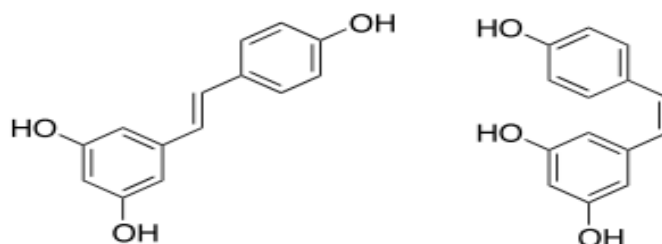


Figure 12: Structure chimique trans - et du cis-resveratrol (**Thomas, 2016**).

Le resvératrol est doué de nombreuses propriétés intéressantes : il est photoprotecteur en applications cutanées (**Afaq et Mukhtar, 2006**), anti-inflammatoire en inhibant l'agrégation plaquettaire (**Pace-Asciak et al., 1995**) et possède une activité antitumorale (**Ferraz et al., 2012**).

I.4.4.7. Les flavonoïdes

Le mot «flavonoïde» a été introduit en 1952 par Geissman et Hinreiner pour désigner tous les pigments ayant un squelette C₆-C₃-C₆, lui-même dérivant du Latin *flavus* qui signifie jaune (**Andrew, 2004 ; Macheix et al., 2005**).

Les flavonoïdes sont des composés possédant un squelette de base à quinze atomes de carbone, constitués de deux noyaux aromatiques et d'un hétérocycle central de type pyrane, formant une structure (C₆-C₃-C₆) (**Figure 13**). (**Achat, 2013**).

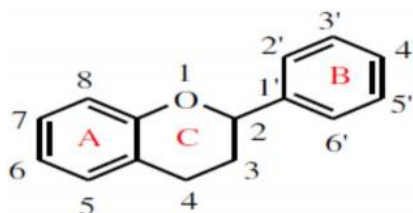


Figure 13: Structure chimique de base des flavonoïdes (**Achat, 2013**).

Les flavonoïdes sont des composés phénoliques, très abondants dans la nature, trouvés partout dans les plantes développées et ils ont été identifiés dans toutes les parties de la plante y compris les feuilles, les racines, les tiges, les fleurs, le pollen, le nectar, les graines et l'écorce (Cermak *et al.*, 1998 ; Tim Cushnie et Lamb, 2005).

Les sources communes de flavonoïdes sont : les oignons, les pommes, les tomates, le vin rouge (quercétine, rutine), le pamplemousse, le thé noir (kaempferol), les graines de soja (genisteine, daidzeine), le persil, le céleri (apigénin) et le thé (catechins) (Hendrich, 2006).

Les flavonoïdes jouant de nombreux rôles dans les processus vitaux des plantes : défense contre les prédateurs, attraction des pollinisateurs, pigmentation des organes, croissance, protection contre les ultra-violets (Jie *et al.*, 2016).

Ils peuvent être exploités dans plusieurs domaines dont parmi l'industrie cosmétique et alimentaire (jus de citron), ainsi que l'industrie pharmaceutique (les fleurs de trèfle rouge traitent les rhumes et la grippe en réduisant les sécrétions nasales)(Iserin *et al.*, 2001).

Les propriétés des flavonoïdes sont largement étudiées par domaine médical, où on leur reconnaît des activités antivirales, anti-radicalaires, antiallergiques, anti-tumorales, mais aussi anti-inflammatoires et anti-cancéreuses (Khiredine, 2014).

La propriété fondamentale des flavonoïdes est leur caractère antioxydant offrant des fonctions biochimiques particulièrement intéressantes pour notre santé. Les flavonoïdes ont la capacité de piéger les radicaux libres comme les superoxydes, les radicaux peroxydes ou les radicaux hydroxyles par transfert d'hydrogène, qui sont générés par notre organisme en réponse aux agressions de notre environnement (cigarette, polluants, infections, etc.) et qui favorisent le vieillissement cellulaire. Ces composés renforcent nos défenses naturelles en protégeant les constituants tissulaires (Zakri, 2017).

La famille des flavonoïdes peut se diviser en six classes qui diffèrent par leurs structures chimiques : flavanols, flavones, flavonols, flavanones, isoflavones et les anthocyanidines ou anthocyanols (Figure 14)(Khiredine, 2014).

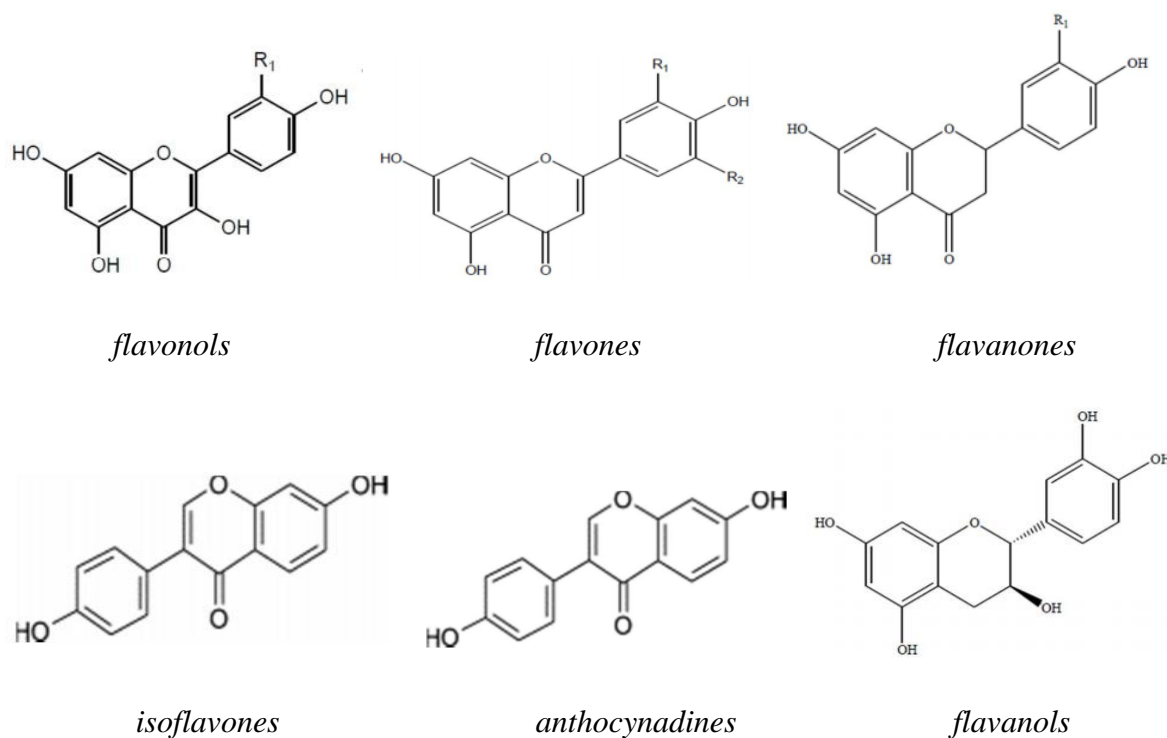


Figure 14: Structures chimiques de quelques flavonoïdes (Khiredine, 2014).

I.4.4.8. Les lignanes

Les lignanes sont des composés chimiques formés de deux sous-unités que l'on va trouver dans les plantes et plus particulièrement dans les graines de lin et de sésame. Ils vont servir de précurseurs aux végétaux afin de produire un plus long polymère, les lignines. Les lignanes vont différer en fonction de la nature de la liaison entre les deux sous unités (Thomas, 2016).

Elles possèdent des propriétés antioxydantes ainsi qu'anti-inflammatoires (Korkina et al., 2011). Il semblerait qu'elles possèdent des propriétés anticancéreuses, plus spécifiquement contre le cancer du sein (Adlercreutz, 2007).

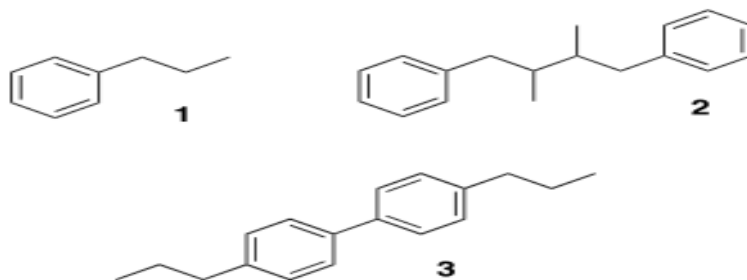


Figure 15: Structure chimique des lignanes, (1) squelette propylbenzene, (2) squelette dibenzylbutane et (3) neolignanes (Thomas, 2016).

I.4.4.9. Les lignines

Les lignines sont une classe importante de polymères complexes constituant les matériaux structurels des tissus de soutien des plantes et de certaines algues. Elles sont plus particulièrement importantes dans la formation des parois cellulaires comme l'écorce. Elles n'ont pas d'intérêt dans le domaine de la santé humaine (Thomas, 2016).

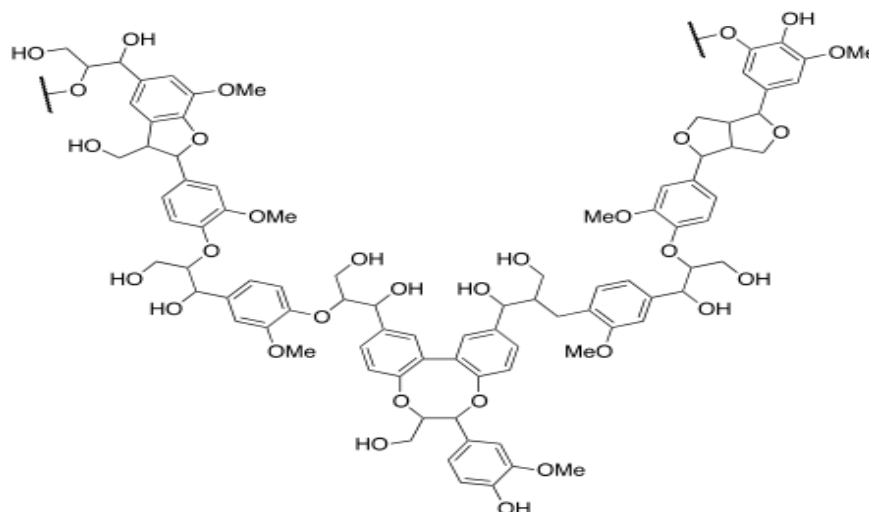


Figure 16: Structure chimique d'une lignine (Thomas, 2016).

I.4.4.10. Les tanins

Les tanins se définissent comme des composés polyphénoliques ayant la propriété de tanner la peau, c'est-à-dire de la rendre imputrescible. Ceci s'explique par la création de liaisons entre les molécules de tanin et les fibres de collagène de la peau. Ces molécules présentent de nombreuses fonctions hydroxyles et phénoliques qui vont leur permettre de se complexer avec de nombreuses macromolécules telles que les protéines (Bravo, 1998).

Ils ont également le pouvoir de pouvoir chélater les ions ferriques et cuivriques (Hagerman, 1988). Ils sont très répandus notamment chez les Polygonaceae, Rubiaceae, Myrtaceae, et Anacardiaceae. On va les trouver dans les racines, les rhizomes, l'écorce mais également dans les bois, les feuilles, les fleurs et les graines.

Les tanins vont être classés selon deux groupes de tanins.

- **Les tanins hydrolysables** : il s'agit d'oligo- ou de poly-esters de sucre, souvent le glucose avec des molécules d'acide-phénols. Ils seront alors classés selon la nature de l'acide-phénol en question : les tanins galliques seront dérivés de l'acide gallique alors que les tanins éllagiques seront dérivés de l'acide hexadroxyphénique (Thomas, 2016).

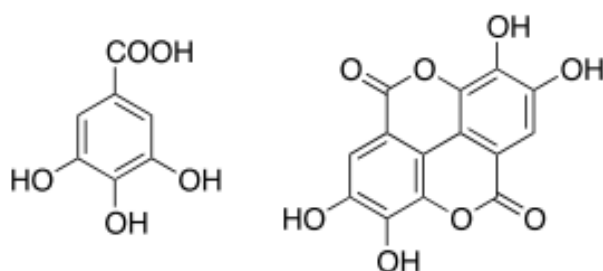


Figure 17: Structure chimique des tanins galliques et des tanins éllagiques (Thomas, 2016).

- **Les tanins condensés :** ce sont des polymères flavaniques constitués d'unités flavan-3-ols. Ces molécules vont être liées entre elles par des liaisons C-C (type B) ou C-O (type A). Selon la définition, les homo-polymères sont des tanins condensés présentant uniquement des flavan-3-ols alors que les hétéro-polymères présenteront des monomères de classes différentes (Thomas, 2016).



Flavan-3-ols	homo-polymères	R1	R2	R3	Nombre OH
Catéchol (C)	Procyanidols	OH	H	H	5
Epicatéchol (EC)	Procyanidols	H	OH	H	5
Gallocatécol (GC)	Prodelphinidols	OH	H	OH	6
Epigallocatécol (EGC)	Prodelphinidols	H	OH	OH	6
Fiséтинидино	Profiséтинидинols	H	H	H	4
Robinétинидол	Prorobinétинидинols	H	H	OH	5

Figure 18: Structure chimique des tanins condensés (Thomas, 2016).

Les tanins vont présenter des propriétés biologiques variées. La principale est l'effet astringent, c'est-à-dire la capacité à précipiter les glycoprotéines. Notons des propriétés antidiarrhéiques, veinotoniques, antiseptiques, antioxydantes ou encore cicatrisantes. Comme vu précédemment, ils vont pouvoir chélater les métaux mais également inhiber des systèmes enzymatiques. De plus, les catéchols vont avoir une activité cardioprotectrice, anti-inflammatoire mais également anti-thrombotique (Thomas, 2016).

I.4.5. Les rôles des polyphénols

- **Chez les végétaux** : Les composés phénoliques participent à deux principaux processus de l'activité des plantes : la photosynthèse et la respiration. De plus, ils interviennent dans d'autres processus tels que : la croissance, la germination, la morphogénèse des tiges et dans le processus de lignification (**Merghem, 2009**).

Ils jouent un rôle important dans l'interaction de la plante avec son environnement, en particulier contre les radiations UV, les attaques microbiennes, lutte contre les prédateurs (**Moheb et al., 2011**).

- **Chez l'homme** : Les polyphénols présents dans les aliments consommés sont en effet, capables d'abaisser la pression artérielle, d'empêcher l'oxydation des LDL (lipoprotéines de faible densité), d'inhiber la prolifération des cellules musculaires lisses vasculaires, d'empêcher l'agrégation plaquettaire et de stabiliser les cellules immunitaires (**Martin et Andriantsitohaina, 2002**). Ils ont été décrits comme étant des antioxydants, des anti-allergènes, des anti-inflammatoires, des anti-thrombotique et des anti-tumoraux (**Tableau 06**)(**Hanhineva et al., 2010**).

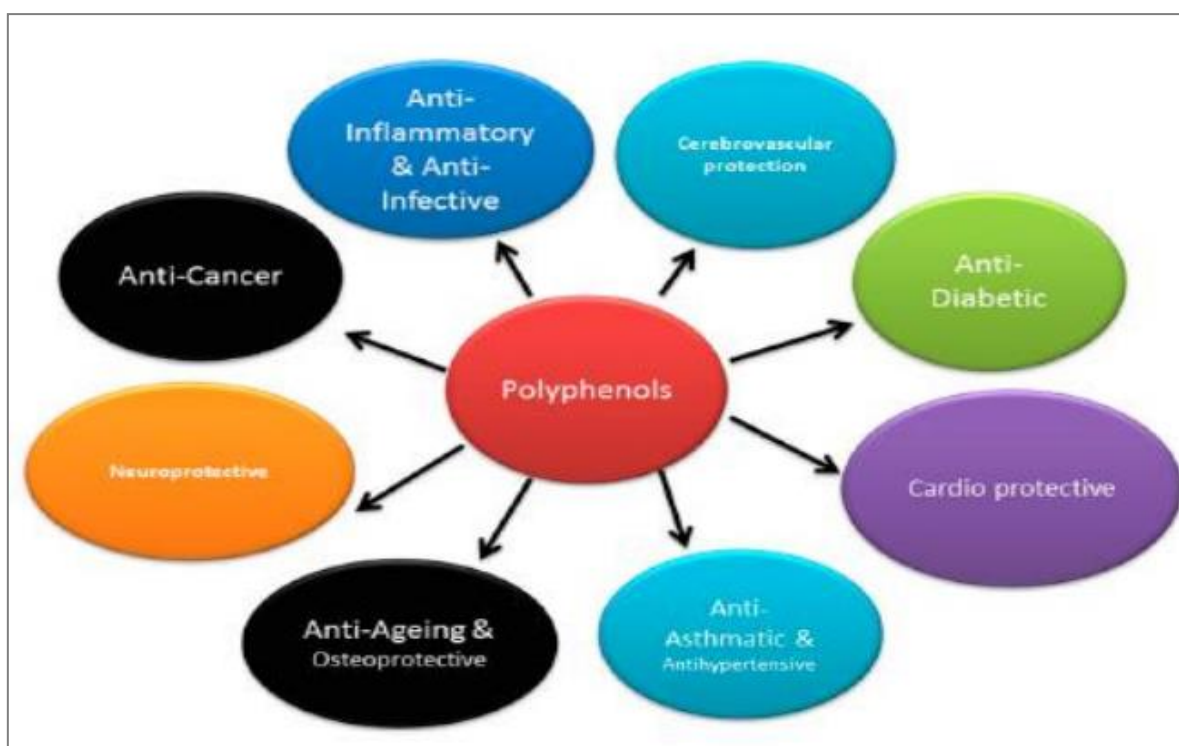


Tableau 06: Rôle des polyphénols dans la santé humaine (**Ganesan et al., 2017**).

I.4.6. Applications industrielles des polyphénols

Les polyphénols trouvent des applications dans de nombreux domaines industriels: en agroalimentaire, en cosmétique et dans l'industrie pharmaceutique. Grâce aux propriétés antimicrobiennes de certains polyphénols comme les flavan-3-ols, les flavanols et les tanins, il est désormais possible de développer des conservateurs alimentaires et de nouvelles thérapies dans de nombreuses maladies infectieuses en considérant la résistance microbienne face à certains traitements antibiotiques (**Daglia, 2012**).

La capacité antioxydante de composés comme les polyphénols est utilisée dans l'alimentation pour lutter contre la peroxydation lipidique et ainsi permettre une meilleure stabilisation des denrées alimentaires. Ils sont également préconisés pour améliorer la stabilité de pigments de jus colorés (comme le jus de betterave), d'arômes alimentaires, et rentrent dans la composition de produits pharmaceutiques pour des utilisations par voie orale et des cosmétiques pour des applications locales (**Moure et al., 2001**).

Enfin, l'effet de certains flavonoïdes en médecine humaine est de plus en plus étudié dans le traitement de certaines maladies, et particulièrement pour le contrôle du virus de l'immunodéficience, principal responsable du SIDA (**Sartori-Thiel, 2003**).

I.4.7. Les polyphénols comme antioxydants

Les composés phénoliques sont capables d'agir comme des antioxydants qui peuvent neutraliser les radicaux libres en donnant un électron ou un atome d'hydrogène. Leurs structures leur confèrent une activité antioxydante aussi importante. Les groupes hydroxyle des polyphénols sont bien des donateurs d'atomes d'hydrogènes ; ils peuvent réagir avec les espèces réactives de l'oxygène et les espèces réactifs de l'azote, enfin de réaction, le cycle de génération de nouveaux radicaux est interrompu.

Suite à l'interaction avec les espèces réactives initiales, la forme radicalaire de l'antioxydant est produite avec une plus grande stabilité chimique que le radical initial. L'interaction des groupes hydroxyle de composés phénoliques avec les électrons π du noyau benzénique donne aux molécules des propriétés particulières, le plus notamment la capacité à générer des radicaux libres, où le radical est stabilisé par la délocalisation. Le pouvoir antioxydant des composés phénoliques est également attribué à leur capacité à chélater les métaux ioniques impliqués dans la production de radicaux libres. Cependant, les composés phénoliques peuvent agir comme des pro-oxydants (**Tsao, 2010**).

I.4.8. Méthodes Extraction des polyphénoles

L'isolement des composés phénoliques des plantes par extraction est généralement un processus très difficile compte tenu de la variété de composés qu'il est possible de trouver dans les échantillons naturels. L'obtention de rendements élevés est parfois compliquée et par conséquent des soins doivent être pris pendant la manipulation afin d'éviter les modifications chimiques qui peuvent survenir lors du processus d'extraction en raison de l'activité enzymatique élevée des échantillons naturels. En effet, l'oxydation et l'isomérisation durant l'extraction sont un souci constant (**Antolovich et al., 2000**).

Il existe plusieurs techniques utilisées pour l'extraction de polyphénoles :

I.4.8.1. Macération

C'est une méthode traditionnelle et couramment employée. Elle consiste en la mise en contact du matériel végétal avec le solvant sans ou avec agitation. Cette procédure, malgré les temps longs d'extraction et l'utilisation d'une quantité considérable de solvants, est relativement peu coûteuse. En plus, elle se déroule à température ambiante ce qui est très positif pour conserver l'intégrité des molécules polyphénoliques (**Spigno et De Faveri, 2007 ; Budic-Letoc et al., 2005**).

I.4.8.2. L'extraction au Soxhlet

Cette méthode est très appréciée car elle permet de faire des extractions en continu et d'obtenir un bon rendement, tout en restant simple et relativement peu coûteuse. Cependant, les manipulations séquentielles, les longs temps d'extraction et le travail à des températures d'ébullition peuvent constituer des inconvénients (**AL-Bandak et Oreopoulou, 2007**).

I.4.8.3. L'extraction assistée par ultrasons

L'extraction par sonication est une méthode simple, efficace et peu coûteuse, car il est facile de la réaliser dans des équipements de laboratoire communs (bains à ultrasons). L'échantillon broyé est mélangé avec le solvant approprié dans un récipient et placé dans un bain à ultrasons, où la température de travail et le temps d'extraction sont réglés (**D'Alessandro et al., 2014**).

Cette technique utilise des ondes sonores à fréquence supérieure à 20 kHz. La vibration se propage dans le milieu en transportant de l'énergie mécanique sous forme de rapides variations de pression. Le milieu de propagation de l'onde ultrasonore est soumis à une succession de compressions et de décompressions provoquant la formation de bulles. Les ultrasons entraînent de très fortes modifications de la température et de la pression à l'intérieur des bulles. Au moment où la dimension critique est atteinte, les bulles implosent. Ce processus est appelé « cavitation ».

Les effets mécaniques des ultrasons induisent une plus grande pénétration du solvant dans les matrices végétales et améliorent le transfert de matière. La « pulsation » du milieu permet d'améliorer les coefficients de transfert de matière. Les ultrasons peuvent également provoquer la rupture des parois cellulaires, facilitant ainsi la libération de leur contenu. La destruction des parois cellulaires favorise l'extraction des composés d'intérêt vers le solvant. Ainsi l'application des ultrasons accélère l'extraction partir de sources végétales et dans certains cas permet aussi d'augmenter les rendements. Elle permet l'extraction de composés thermosensibles car elle est très efficace à températures relativement basses. L'application des ultrasons permet aussi la destruction de la charge bactérienne et aide pour la meilleure préservation des molécules d'intérêt (**Poux et al., 2010**).

I.4.8.4. L'extraction en phase solide (EPS)

Cette technique peut être également employée pour le fractionnement et/ou la purification ou pour obtenir la concentration initiale des composés. En effet, l'extraction en phase solide avec des cartouches C18 a été régulièrement utilisée pour l'extraction sélective d'acides phénoliques et de flavonoïdes des vins rouges (**Pinelo et al., 2006**).

Cette méthode constitue aussi une autre option rapide et économique puisqu'elle réduit de manière significative le volume des solvants requis (**Escribano-Bailon et Santos-Buelga, 2003**).

I.4.8.5. L'extraction assistée par micro-ondes

C'est une nouvelle technique qui combine l'utilisation des micro-ondes et d'autres méthodes d'extraction traditionnelles. Des études démontrent que cette technique possède plusieurs avantages tels qu'un gain de temps d'extraction, une utilisation de

petites quantités de solvants et un rendement d'extraction de polyphénoles élevé (**Hemwimon et al., 2007**).

I.4.8.6. L'extraction par fluide supercritique

Le principal avantage de cette technique est celui de combiner les caractéristiques des gaz et des liquides pendant le processus d'extraction. La basse viscosité des fluides supercritiques confère une capacité élevée pour la diffusion permettant l'accès du solvant aux composés phénoliques liés aux parois cellulaires. En outre, tous les processus de dégradation possibles, tels qu'oxydations ou isomérisations, sont réduits au minimum du fait que le temps d'extraction y est réduit et que le processus d'extraction peut être suivi en absence de lumière et d'air. Toute fois, cette technique d'extraction présente comme inconvénient la basse polarité du dioxyde de carbone supercritique (**Escribano-Bailon et Santos-Buelga , 2003**). En général, le choix de la méthode d'extraction dépendra de la nature des composés (par exemple, classes de molécules phénoliques spécifiques telles que des flavonoïdes, acides phénoliques, glycosides, etc.) de la nature de l'échantillon (graines, feuilles, ramilles) et de son état physique. Indépendamment de la technique choisie, l'optimisation des conditions d'extraction et le temps d'extraction peuvent changer selon la préparation de l'échantillon (**Antolovich et al., 2000**). Il est possible de constater que les solvants jouent un rôle très important dans plusieurs méthodes d'extraction. En effet, les composés phénoliques solubles sont généralement extraits en utilisant des solvants polaires tels que l'eau, le méthanol, l'éthanol ou l'acétone. La présence de sucres, parfois liés aux polyphénoles, les rendent plus solubles dans l'eau, tandis que les combinaisons des solvants avec de l'eau s'utilisent dans le but d'extraire les glycosides. Les aglycones moins polaires sont plus solubles dans les solvants apolaires (**Escribano-Bailon et Santos-Buelga, 2003**).

I.4.8.7. Les méthodes de l'extraction chromatographies

Il existe plusieurs méthodes analytique utilisées pour séparer les composés phénolique (**Smaili et al., 2014**) tel que :

- chromatographies couche mince CCM
- chromatographies par CP papier
- chromatographies par colonne CC
- chromatographies par liquide haute performance HPLS
- chromatographies liquide liée à la spectroscopie de masse MS

I.5. Les coumarines

I.5.1. Généralités

Historiquement le nom de coumarine vient de « **cumaru** » qui est le nom dans une langue amazonienne, de l'arbre de Tonka (*Dipteryx odorata* Willd., Fabaceae) dont les fèves contiennent 1 à 3 % de coumarine. Les coumarines ont été isolées pour la première fois en 1820 (**Bruneton, 1999**). Elles sont présentes en quantités plus faibles dans plusieurs plantes comme le mélilot, la sauge sclarée et la lavande.

Les coumarines sont des composés phénoliques des végétaux, portant un noyau benzopyrone dans leur structure (**Alignan, 2006**). Ce sont des 2H-1-benzopyran-2-ones que l'on peut considérer, en première approximation, comme étant les lactones des acides 2-hydroxy-Z-cinnamiques (**Bruneton, 1999**).

I.5.2. Les coumarines dans le règne végétal

La coumarine et ses dérivés dont plus de 300 structures sont connues, sont accumulés par plus de 70 familles de dicotylédones et 9 familles de monocotylédones. Ils sont présents sous forme libre ou hétérosides dans la plupart des familles de dicotylédones incluant Apiaceae, Asteraceae, Fabaceae, Moraceae, Rosaceae, Rubiaceae, Rutaceae et Solanaceae (**Bruneton, 2009**).

Les coumarines sont formées dans les différentes parties des plantes et s'accumulent essentiellement dans les fruits et les racines suivies par les feuilles et les écorces, ainsi que les tissus âgés ou lésés (**Lacy et O'Kennedy, 2004**).

I.5.3. Biosynthèse des coumarines

L'acide amine aromatique alanine phényle est le composé de départ pour la synthèse de coumarine avec l'intervention de l'armonialyase phényle (PAL), le groupe de désamination NH_2 est supprimé et conduit cela est du à la formation de l'acide cinamate selon la voie Shikimates, considérée comme l'un des essentiel pour la synthèse des composés aromatiques phénoliques. L'acide cinamate est converti en hydroxycinamate (l'acide comarique). l'acide kumarique est synthétisé par sa liaison à une molécule de glucose (Glu).

La cyclisation du composé d'acide comarique en vol conduit à la formation de coumarine, ce qui se fait en fermet la boucle avec une liaison oxygénée enzymatique après la libération de sa molécule glucose pour finalement former un composé coumarine, et en

remplacement l'un des sites d'air remplacés de 3 à 8 dans le noyau de comarine, elle produit des dérivés divers kumariniens (**Figure 19**) (**Richter, 1993**).

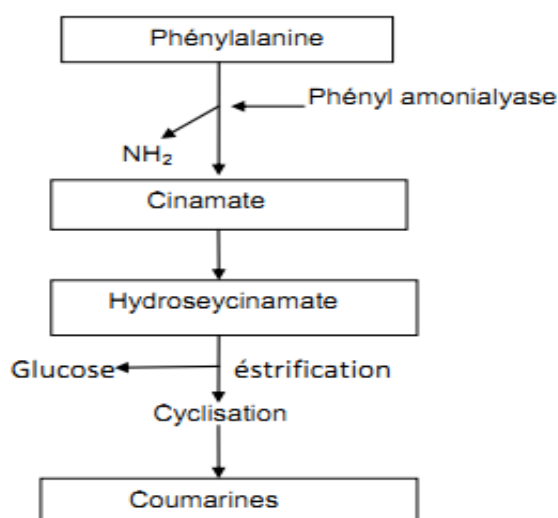


Figure 19: Les étapes de biosynthèse de coumarines (**Richter, 1993**).

I.5.4. Propriétés physico-chimiques des coumarines

Les coumarines sont des solides cristallisés blancs ou jaunâtres de saveur généralement amère. Les coumarines libres sont solubles dans les alcools et dans les solvants organiques tels que l'éther ou les solvants chlorés avec lesquels on peut les extraire. Les formes hétérosidiques sont plus ou moins solubles dans l'eau. Les coumarines ont un spectre UV caractéristique, fortement influencé par la nature et la position des substituants, profondément modifié en milieu alcalin (KOH, NaOCH₃), Examinées en lumière ultraviolette (**Bruneton, 1999**).

I.5.5. Le rôle des coumarines dans la plante

Les coumarines sont défensives envers certains organismes comme certains insectes et vertébrés le sol, en particulier son rôle dans l'inhibition de la croissance de certains champignons sur les feuilles et les fruits où ils s'accumulent et les coumarines contribuent également à certaines activités métaboliques telles que la régulation de la croissance, comme elles sont connues pour être furocoumarines en inhibant la croissance apicale de la racine et sa sécrétion à la surface des graines retarde son apparition (**Garcia-Jimenez et al., 2000**).

I.5.6. Classification

Les coumarines constituent une famille de composés naturels. Selon la nature des substitués présents sur le squelette coumarinique, on peut les classer en plusieurs catégories

I.5.6.1. Les Coumarines simples

Ce sont les coumarines les plus répandues dans le règne végétal. Plusieurs d'entre elles possèdent des substitués OH (O-Glc) et/ou OCH₃ en 6 en 7 et /ou en 8. (Harkati, 2011).

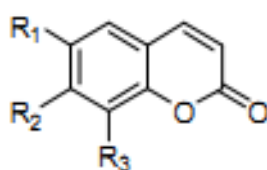


Figure 20: Structure de coumarine (Harkati, 2011).

Tableau 07: Principales classes des coumarines (Harkati, 2011).

Les génines	R ₁	R ₂	R ₃	Les hétérosides	R ₁	R ₂	R ₃
Ombelliféracée	H	OH	H	Esculoside (=Esculine)	O-Glu	OH	H
Esculétole	OH	OH	H	Cichorioside (=Cichorine)	OH	O-Glu	H
Scopolétole	OCH ₃	OH	H	Scopoloside (=Scopoline)	OCH ₃	O-Glu	H
Herniarine	H	OCH ₃	H	Fraxoside	OCH ₃	O-Glu	OH
Fraxétole	OCH ₃	OH	OH				

I.5.6.2. Les coumarines complexes

➤ Les furocoumarines

Les furocoumarines (appelées encore furanocoumarines) constituent une famille de composés synthétisés par certaines espèces de végétaux supérieurs. La structure chimique des furanocoumarines est constituée d'un cycle furane fusionné avec la coumarine. L'association peut se faire : soit dans le prolongement de la coumarine (forme linéaire), comme le psoralène et la xanthotoxine soit sur le côté (forme angulaire) comme l'angélicine et la pimpinelline (Harkati, 2011).

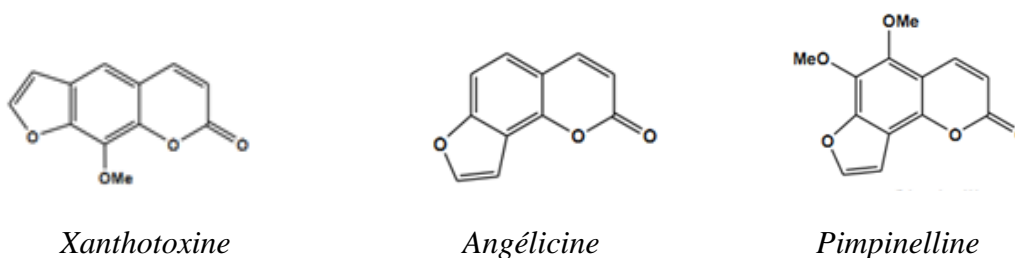


Figure 21: Structure des furocoumarines (Harkati, 2011).

➤ **Les pyranocoumarines**

Composées formées par la fusion d'un hétérocycle pyrane avec la coumarine.

- Soit dans le prolongement (forme linéaire) xanthylétine.
- Soit latéralement (forme angulaire) séseline, visnadine (Harkati, 2011).

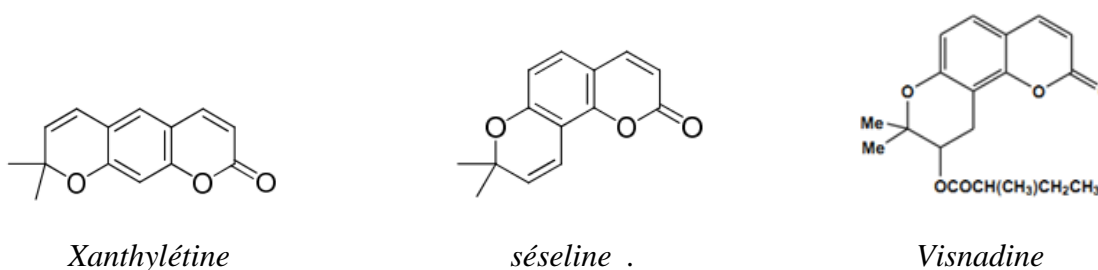


Figure 22: Structure les pyranocoumarines (Harkati, 2011).

Les coumarines peuvent également exister à deux états :

I.5.6.3. Coumarines à l'état dimérique ou trimériques

Ce sont des composés formés par la liaison de deux ou trois unités coumariques simples (Harkati, 2011).

➤ **Coumarines à l'état dimérique (bicoumarines)**

Les bicoumarines sont des composés formés par la liaison de deux unités coumariniques simples (Harkati, 2011).

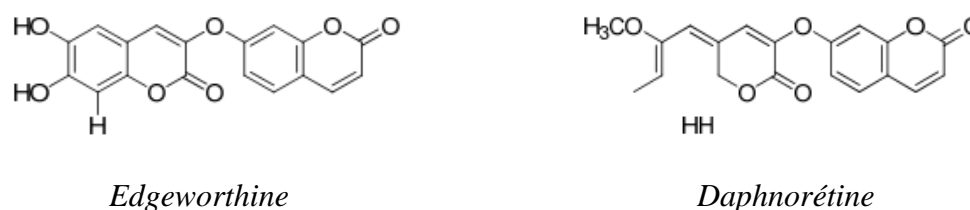
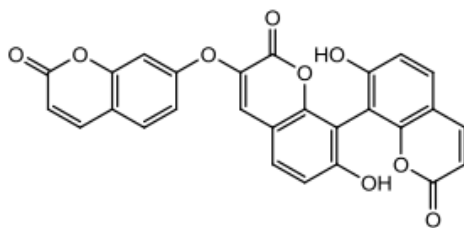


Figure 23: Structure des coumarines à l'état dimérique (bicoumarines) (Harkati, 2011).

➤ **Coumarines à l'état trimérique (tricoumarines)**

Ce sont des composés issus de l'union de trois unités coumariques (Harkati, 2011).



Triumbéllatine

Figure 24: Structure des coumarines à l'état trimérique (tricoumarines) (Harkati, 2011).

I.5.7. Intérêt pharmacologique des coumarines

Les coumarines manifestent diverses activités biologiques, qui varient selon la substitution sur le cycle benzopyrone (Tableau 08)(Barnard *et al.*, 2002; Kostova, 2005 ; Sarker *et al.*, 2005; Kostova *et al.*, 2006).

Les coumarines simples contribuent généralement à fluidifier le sang par leur activité veinotonique et vasculoprotecteur, c'est le cas de l'esculoside du marronnier d'Inde, ou le dicoumarol, un anticoagulant produit par le mélilot (Mélilots officinales). L'intérêt des furanocoumarines a été signalé dans le cas du traitement des spasmes néphrétiques, de l'angine de poitrine. La capacité que possèdent diverses structures furanocoumariniques à provoquer une hyperpigmentation cutanée transitoire est bien connue. Ces propriétés photodynamisantes sont mises à profit dans le traitement des manifestations du vitiligo, du psoriasis et d'autres affections dermatologiques. Elles peuvent aussi être utiles dans les cures de bronzage (crèmes à base de psoralène, bergaptène). La visnadine, une pyranocoumarine, est douée de propriétés vasodilatatrices coronariennes et présentée comme ayant une action favorable sur les troubles de la sénescence cérébrale.

I.5.8. La toxicité des coumarines

Le jus de l'*Ammivisnaga* L.(Apiaceae), ainsi que les graines de *Psoralea* (Fabaceae), ont été utilisées par les égyptiens pour les manifestations du vitiligo (Bruneton, 1999).

Les constituants phototoxiques, communs à toutes ces espèces, sont des furanocoumarines linéaires : psoralène, bergaptène et xanthotoxine; les furanocoumarines angulaires ne sont que faiblement phototoxiques (angélicine, pimpinelline). Il a été démontré que les furanocoumarines peuvent donner lieu à des cycloadditions sur les carbones (C₃, C₄) et/ou (C_{4'}, C_{5'}) avec les bases pyrimidiques de l'ADN. Ces cyclo additions peuvent être mono ou bifonctionnelles et, dans ce dernier cas, elles établissent des liaisons croisées entre les paires de bases des acides nucléiques et induisent des liaisons du génome. Il est

possible que ces propriétés aient un rapport avec la phototoxicité dont le mécanisme reste à élucider. Elles expliquent mieux les propriétés mutagènes et cancérogènes (**Bruneton, 1999**).

En 1941, le dicoumarol est avéré être le composé responsable de la morthémorragique du bétail après la consommation du foin de Mélilot blanc (*Melilotus alba*) de la famille Fabaceae (**Booth et al., 2004**).

Tableau 08: Quelques exemples sur l'activité biologique des coumarines.

L'activité	Coumarines	Information	Références
Anti-inflammatoire	Angélicine Athamantine Bergaptène Herniarine Impératorine Ledebouviellole Psoralène Scopolétine	Cette activité dépend de la nature des substituants des coumarines, Plus intéressant, les coumarines peuvent posséder des effets pro-inflammatoires : Le psoralène et impératorine à une faible dose possède une activité anti-inflammatoire, mais à une forte dose et un effet pro inflammatoire.	(Rouxel, 1989)
Antimicrobienne	Angélicine Cichoriine Ciichoriine acétate Herniarine Umbelliprenine	Ils sont montres que le groupe hydroxyle libre en position 6 des coumarines est très important pour l'activité antifongique, tandis que le même groupe libre en position 7 est important pour l'activité antibactérienne.	
Phototoxicité	Bergaptène Isopimpinelline Peucedanine Psoralène Umbélliférone Xanthotoxine	typiques sont des photosensibilisateurs dans la gamme de 320-380 nm, une gamme ou les acides nucléiques et les protéines cellulaires montrent les bandes d'adsorption faible.	(Crépy, 2006)
Cytotoxicité	Niffcoumarine Paepalantine Seseline 5-methoxy Seseline Suberosin Xanthylétine Xanthoxyletine	Cette activité est basée sur les Substituants ortho-dihydroxyles, en plus le groupe phényle peut avoir un rôle très important dans cette activité.	(Kostova, 2005)
Inhibiteurs de HIV	(+)-Calanolide A (-)-Calanolide B Cordatolite A Cordatolite B Coriandrine Imperatorine Suksdorfine	Quelques coumarines inhibent différents stages du cycle de réplication de HIV.	(Kostova et al., 2006; Spino et al., 1998; Singh et al., 2005)

I.6. L'activité antioxydant

I.6.1. Les radicaux libres

Un radical libre est un atome ou une molécule qui porte sur sa couche électronique périphérique un ou plusieurs électrons non appariés, c'est-à-dire non couplés à un électron de spin opposé. Cela entraîne une très haute réactivité chimique avec les éléments voisins (**Leverve, 2009; Rochette, 2008**).

Les radicaux libres sont en général très instables et vont donc réagir rapidement avec les molécules biologiques qui se trouvent à proximité. Par conséquent, ils sont capables d'interagir avec les lipides, l'ADN, les protéines ainsi que sur le système immunitaire par l'intermédiaire des cellules phagocytaires ou des médiateurs de l'inflammation comme les cytokines pro-inflammatoires (**Guillouty, 2016**).

Les radicaux libres sont indispensables à la vie car ils participent à de nombreuses fonctions physiologiques lors de la croissance ou de la défense de l'organisme. En effet, ils participent au fonctionnement de certaines enzymes, à la transduction de signaux cellulaires, à la défense immunitaire contre les agents pathogènes, à l'apoptose des cellules tumorales, au cycle cellulaire, au fonctionnement de certains neurones et notamment la fécondation de l'ovule, à la régulation des gènes (**Favier, 2003**).

I.6.2. Les principales espèces réactives de l'oxygène

Les ERO peuvent être radicalaires (radicaux libres de l'oxygène à proprement dit) ou non-radicalaires (certains dérivés oxygénés réactifs ne possédant pas d'électron célibataire). Les différentes espèces réactives de l'oxygène sont le radical superoxyde, perhydroxyle, hydroxyle, peroxyde, alkoxyde (**Figure 25**)(**Gardes-Albert et al., 2003**).

I.6.2.1. Les ERO radicalaires

➤ Radical superoxyde O_2^{\bullet}

Le radical superoxyde résulte de la réduction monovalente de l'oxygène, soit l'apport d'un électron à la molécule O_2 . Cette réaction se fait dans les mitochondries lors de la respiration cellulaire. Un autre site de production est le polynucléaire neutrophile. Celui-ci utilise les ERO pour son activité phagocytaire. De plus, lors d'un stress (sepsis, ischémie...) des enzymes comme la NADPH-oxydase et la xanthine-oxydase peuvent produire des radicaux superoxydes (**Rochette, 2008**).

➤ **Radical perhydroxyle HO₂•**

Le radical perhydroxyle est plus réactif que le superoxyde car le potentiel standard d'oxydoréduction est plus élevé ainsi que ses constantes de vitesse, notamment vis-à-vis des acides gras polyinsaturés (acides linoléique, linoléique, arachidonique)(**Delattre et al., 2005**).

➤ **Radical hydroxyle OH•**

Il s'agit du radical le plus toxique, il n'a pas de rôle physiologique connu. Dans la chaîne respiratoire mitochondriale, le peroxyde d'hydrogène peut réagir directement avec des ions métalliques (fer ou cuivre) par la réaction de Fenton. Le radical hydroxyle réagit de manière non spécifique avec son environnement (comme l'ADN ou les protéines), il intervient donc comme un initiateur de la peroxydation lipidique ayant comme résultat la dégradation de la membrane lipidique (**Favier, 2003**).

➤ **Radical peroxyde RO₂•**

La radiolyse ou l'irradiation de solvants comme l'éthanol (CH₃CH₂OH) permet de générer des radicaux peroxydes (CH₃CH(O₂•)OH). Ces radicaux peuvent être captés par l'ascorbate, qui devient alors le radical ascorbyle, qui est relativement inerte par rapport aux matériaux biologiques. La vitamine E capte aussi les radicaux peroxydes lipidiques qui propagent les chaînes de peroxydation.

I.6.2.2. Les ERO non radicalaires

➤ **Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)**

Le peroxyde d'hydrogène est obtenu à partir de l'anion superoxyde par dismutation spontanée ou par l'enzyme superoxyde dismutase (**Deby et Goutier, 1990**).

Le H₂O₂ est métabolisé par la glutathion peroxydase et la catalase. S'il existe une modification de ces enzymes antioxydantes, on peut observer l'arrivée d'un stress oxydatif(**Afonso et al., 2007**).

H₂O₂ n'est pas un radical au sens propre mais permet la formation du radical hydroxyle en présence de métaux de transition (réactions de Fenton et d'Haber-Weiss). Le radical hydroxyle est très toxique car très réactif et présente une grande probabilité de réagir à proximité immédiate de son lieu de production.

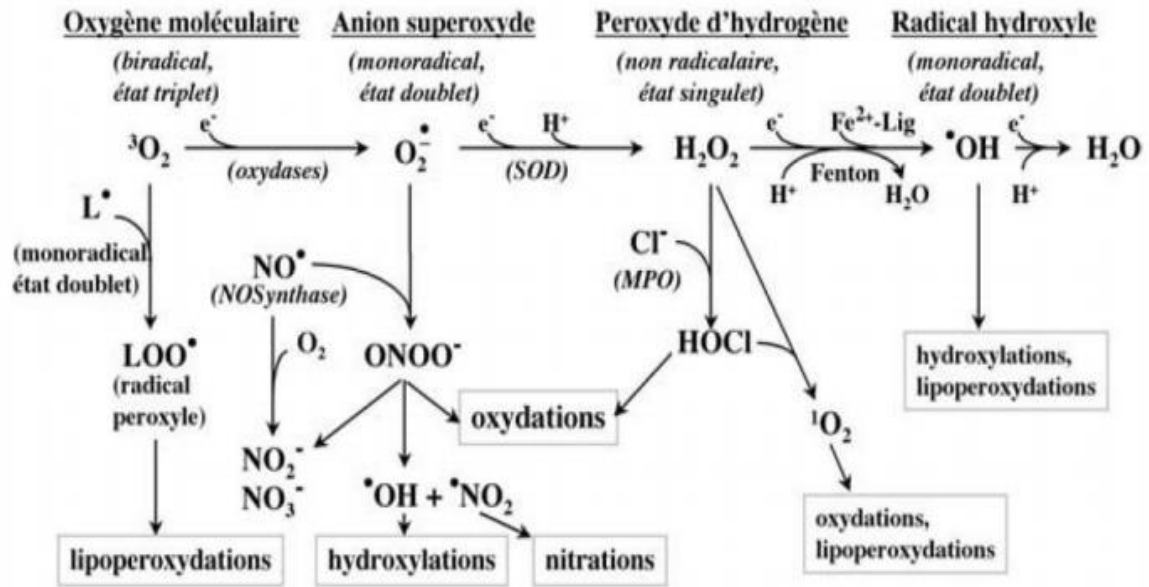


Figure 25: Principales espèces réactives de l'oxygène (Debydupont et al., 2002).

I.6.3. Les différentes cibles des espèces réactives de l'oxygène

Les radicaux libres peuvent engendrer des dommages importants sur la structure et le métabolisme cellulaire en dégradant de nombreuses cibles : protéines, lipides et acides nucléiques (Figure 26).

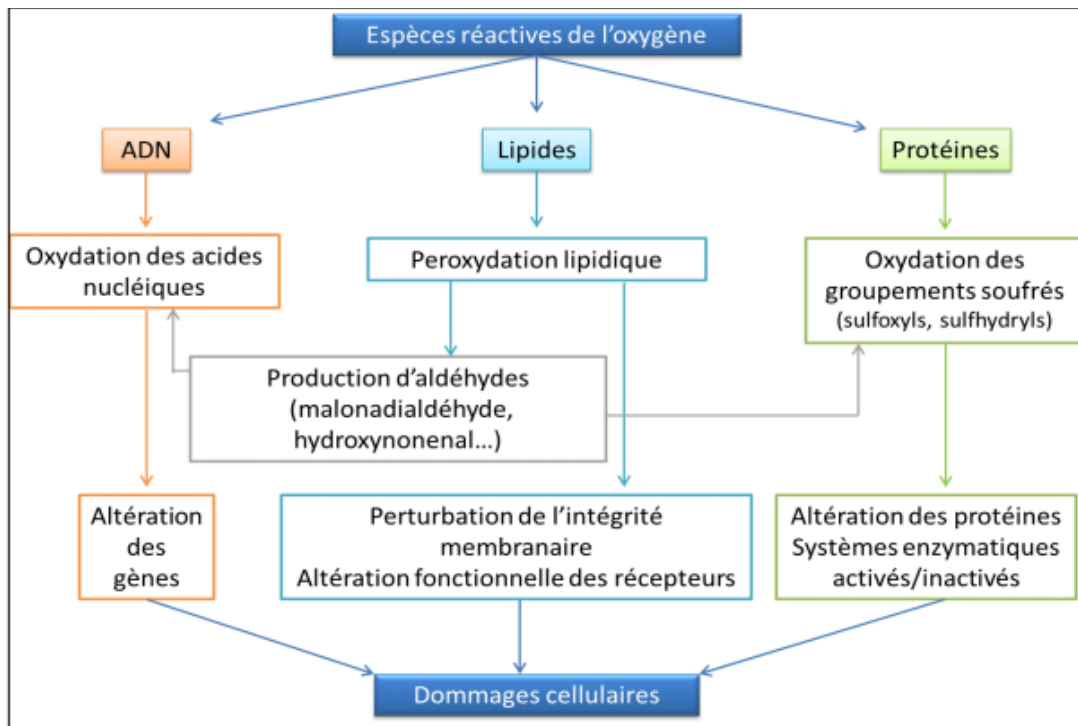


Figure 26: Les différentes cibles des espèces réactives de l'oxygène (Delattre et al., 2005).

I.6.4. Le stress oxydant

Le stress oxydatif est caractérisé par un déséquilibre entre la production des espèces radicalaires et les capacités de défense antioxydante de l'organisme (**Beaudeau et Durand, 2011**). La production d'espèces réactives de l'oxygène est utile mais peut être néfaste pour l'organisme lors d'une production excessive et en l'absence de mécanismes de défense. C'est ce que l'on appelle le stress oxydatif. Celui-ci peut favoriser la survenue de pathologies (cancers, maladies cardiovasculaires, maladies dégénératives) ainsi qu'un vieillissement prématuré (**Belaïch et Boujraf, 2016**). Une des principales fonctions déclenchées par le stress oxydatif est la mort cellulaire programmée ou apoptose.

I.6.4.1. Origine du stress oxydant

Les ERO sont produites physiologiquement en continu par les organismes aérobies notamment par la respiration mitochondriale et la phagocytose. Elles peuvent aussi être le résultat de facteurs externes comme les rayonnements UV, la pollution, le tabac et l'alcool ainsi que certains herbicides et pesticides (**Figure 27**). Cependant, cette production est contrôlée par des enzymes à activité antioxydante qui sont naturellement présentes dans notre corps : la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase. L'équilibre entre les ERO et ces antioxydants est fragile et un déséquilibre peut emmener à un stress oxydant (**Guillouty, 2016**).

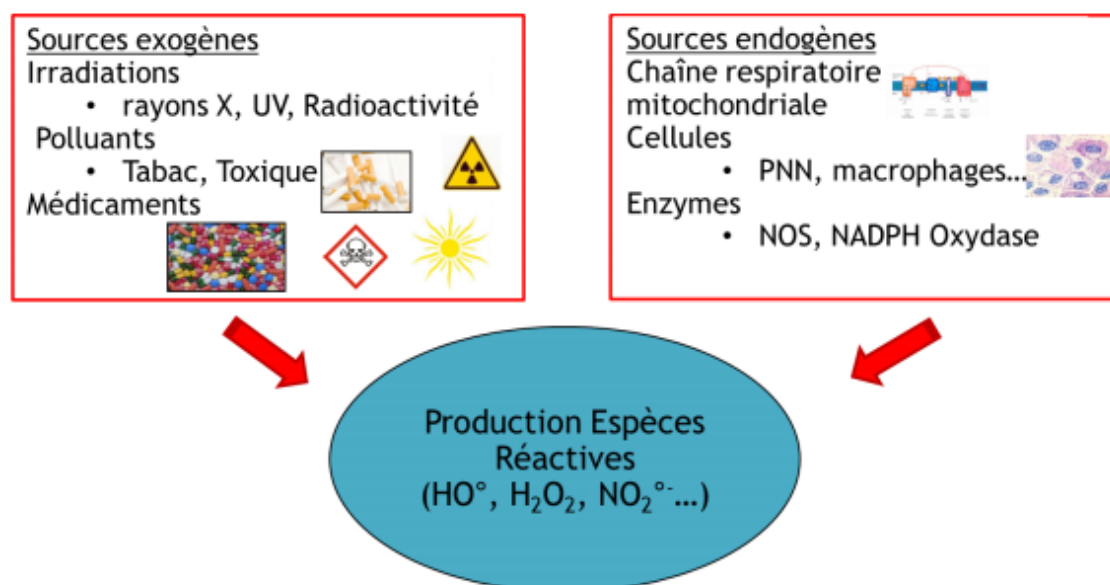


Figure 27: Les origines des espèces réactives (**Clémentine, 2014**).

I.6.4.2. Principales affections liées au stress oxydant

Dans de nombreux articles précédents, ont été montré que le stress oxydant est impliqué dans le développement de plus de 200 pathophysiologies (**Pincemail et al., 2003**).

Le stress oxydant est lié à de nombreuses pathologies, par exemple l'athérosclérose, les cancers, le diabète de type 2, les maladies neurodégénératives et rhumatismales. C'est pour cela que la recherche sur les antioxydants dans les plantes s'est beaucoup développée ces dernières années, afin de permettre de trouver les meilleurs antioxydants possibles dans l'espoir de protéger notre santé et même guérir ces différentes maladies (**Guillouty, 2016**).

I.6.5. Les antioxydants

Les antioxydants sont des substances qui inhibent ou ralentissent l'oxydation d'un substrat. (**Wainsten, 2009**). Ils sont présents sous de nombreuses formes et peuvent intervenir en prévention de la formation des radicaux libres, aussi bien que pour participer à leur élimination (antioxydants primaires et secondaires).

Il existe deux classes d'antioxydants : les endogènes et les exogènes. Les antioxydants endogènes sont principalement les enzymes superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase dont les mécanismes sont développés plus haut. La deuxième partie permet d'appréhender les antioxydants exogènes qui sont, par définition, apportés de l'extérieur par exemple par l'alimentation (**Guillouty, 2016**).

D'autre part, l'alimentation joue un rôle très important dans l'apport en antioxydants exogènes qui vont venir soutenir l'effet des antioxydants endogènes. En effet, les antioxydants sont principalement apportés par les végétaux, on y retrouve notamment les polyphénols (acides phénoliques, flavonoïdes, lignanes, stilbènes), les vitamines (vitamine E, vitamine C, vitamine A et β -carotène) ainsi que les oligoéléments (cuivre, manganèse, sélénium et zinc) (**Guillouty, 2016**).

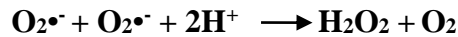
I.6.6. Les différents types et sources d'antioxydants

I.6.6.1. Endogène : Les systèmes de défense enzymatiques

➤ Superoxyde dismutases

Les superoxydes dismutases sont des métalloenzymes (ce sont des enzymes utilisant des métaux comme cofacteurs). Il s'agit d'une des premières lignes de défense

contre les ERO. Leur cible privilégiée est l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) qu'elle transforme en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) :



Il existe plusieurs isoformes selon le métal utilisé par l'enzyme (cuivre/zinc, manganèse, fer, nickel). Chez l'Homme, on retrouve seulement trois isoformes de l'enzyme SOD (Johnson et Giulivi, 2005).

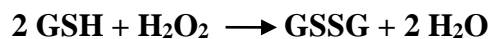
➤ Catalases

Les catalases sont localisées dans les peroxysomes et sa cible principale est le H_2O_2 . Cette place est stratégique puisque c'est ici que des enzymes comme les flavines, l'urate oxydase, la glucose oxydase et les D-amino-oxydases produisent des radicaux libres H_2O_2 . L'activité de la catalase est coordonnée avec la concentration en H_2O_2 (Lehucher-Michel et al., 2001).



➤ Glutathion peroxydases

Les glutathion peroxydases sont localisées dans le cytosol, le réticulum endoplasmique et dans la membrane interne des mitochondries. Elles permettent de réduire H_2O_2 en H_2O en parallèle de l'oxydation du glutathion.



Quatre glutathion peroxydases à sélénium ont été identifiées : cellulaire, extracellulaire, intestinale et la phospholipide glutathion peroxydase (Théron, 2003).

I.6.6.2. Exogène : Les systèmes de défense non enzymatiques

➤ Vitamine E

La vitamine E est retrouvée dans les huiles végétales, les noix, les graines. L' α -tocophérol sont retrouvés principalement sur les membranes cellulaires. Ils sont liposolubles donc impliqués dans la réduction de la peroxydation lipidique contrairement par exemple à la vitamine C qui est hydrosoluble et qui agira donc plutôt dans les milieux hydrosolubles. La vitamine E est un mélange de molécules comptant principalement α -tocophérol, β -tocophérol, γ -tocophérol ou encore δ -tocophérol (Guillouty, 2016).

➤ Vitamine C

La vitamine C, ou acide ascorbique, est une molécule hydrophile que l'on retrouve dans de nombreux fruits comme les oranges, les citrons et les fraises. Son caractère hydrophile ne lui permet pas d'avoir une activité intracellulaire. Toutefois la vitamine C est capable de piéger des radicaux libres mais son intérêt majeur en terme de pouvoir antioxydant réside en sa capacité à régénérer la vitamine E au sein de la membrane (Fabre *et al.*, 2015).

➤ Vitamine A

La vitamine A est une vitamine liposoluble que l'on retrouve en grande quantité dans l'organisme surtout au niveau du foie, son lieu de stockage principal. On distingue deux groupes, à savoir les rétinoïdes (rétinol, trétinoïne...) et les provitamines A (principalement les α - et β - carotènes). Les rétinoïdes vont se retrouver dans les aliments d'origine animale (œufs, lait, viande...). Les provitamines A sont essentiellement contenues dans les végétaux et plus particulièrement la carotte, la citrouille et la patate douce (Thomas, 2016).

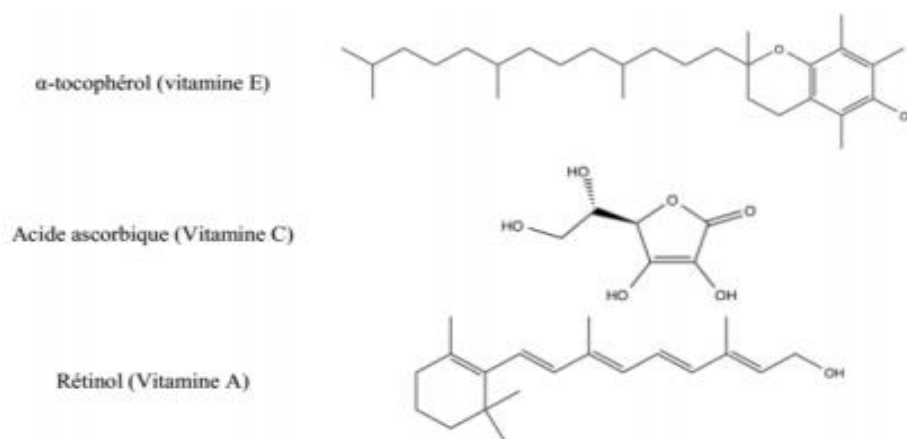


Figure 28: Vitamines antioxydantes (Buettner, 1993)

➤ Caroténoïdes

Les caroténoïdes sont des molécules liposolubles capables de réagir avec les radicaux libres par le transfert d'électron ou d'hydrogène ou par liaison avec un radical. Ils sont capables de régénérer la vitamine E et sont eux-mêmes régénérés par la vitamine C (Hermes-Lima, 2005). Parmi les caroténoïdes les plus rependus dans les fruits et les légumes, on compte le lycopène, la lutéine, le β - et α -carotène ou encore le β -cryptoxanthine, représentant plus de 95 % des caroténoïdes retrouvés dans la circulation sanguine (Figure 29)(Maiani *et al.*, 2009).

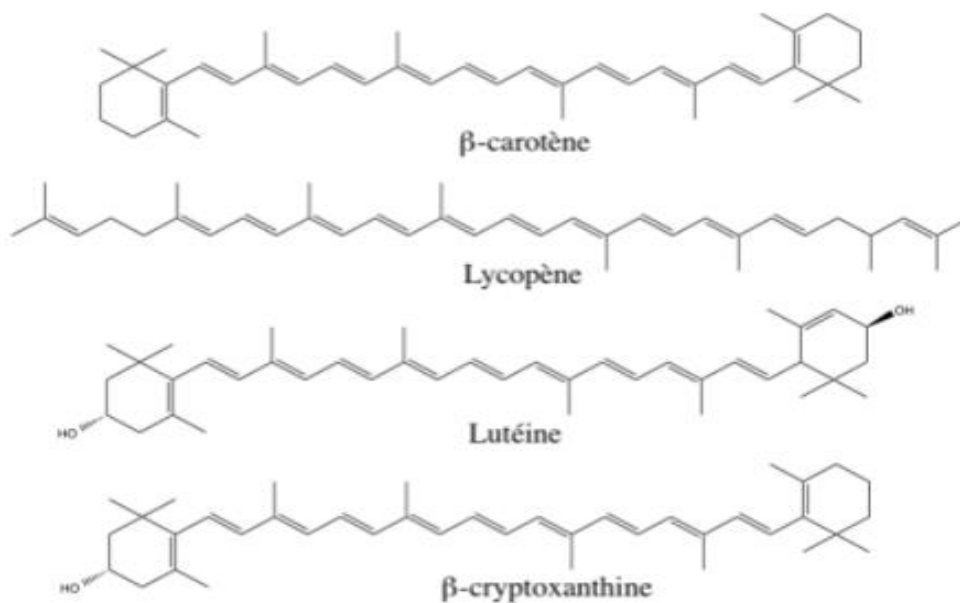


Figure 29: Exemples des principaux caroténoïdes (Bruneton, 1999).

➤ Les oligoéléments

Le terme oligoélément vient du grec « *oligos* » signifiant « petit » ou « peu abondant ». Effectivement, les oligoéléments sont des éléments chimiques présents dans le corps humain en concentration inférieure à 0.01%. Ce sont des éléments qui doivent être apportés par l'alimentation. Les oligoéléments antioxydants sont des micronutriments qui sont fortement impliqués dans l'homéostasie énergétique. Ce sont des cofacteurs indispensables pour des réactions métaboliques d'enzymes antioxydantes comme la superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la catalase. Il s'agit principalement du cuivre, du manganèse, du sélénium et du zinc (Guillouty, 2016).

I.6.7. Utilisation des antioxydants

En résumé l'utilisation des antioxydants dans trois domaines (Bouhadjra, 2011):

- Dans l'industrie chimique : pour éviter le durcissement du caoutchouc ou en métallurgie pour protéger les métaux de l'oxydation.
- Dans l'industrie agro-alimentaire : pour éviter le rancissement des corps gras.
- Dans l'industrie teinturerie : pour éviter l'oxydation des colorants au soufre ou des colorants de cuve lors de la teinture.

Études antérieures et Résultats

I.7.1. Les études antérieures sur le genre *Seseli*

I.7.1.1. Les études phytochimiques

Les études antérieures phytochimiques de genre *Seseli* ont montré la présence de la production d'un grand nombre de coumarines simples, mais aussi de pyrone et de furocoumarines linéaires et angulaires (Austin, 1968; Tosun et al., 2007), sesquiterpènes phénylpropaïdes, lignanes et polyacétylènes (Tosun et Özkal, 2003; Egan et al., 1990; VucKovic et al., 2007) (Tableau 09).

Jusqu'à présent, un seul chromone a été isolé d'un membre du genre *Seseli*, c'est un dérivé de soufre obtenu de *S. sessilifolium* Schrenk (Savina et al., 1970).

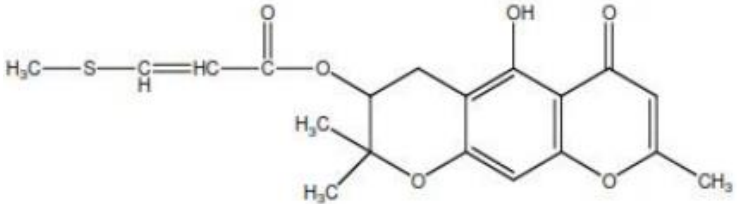
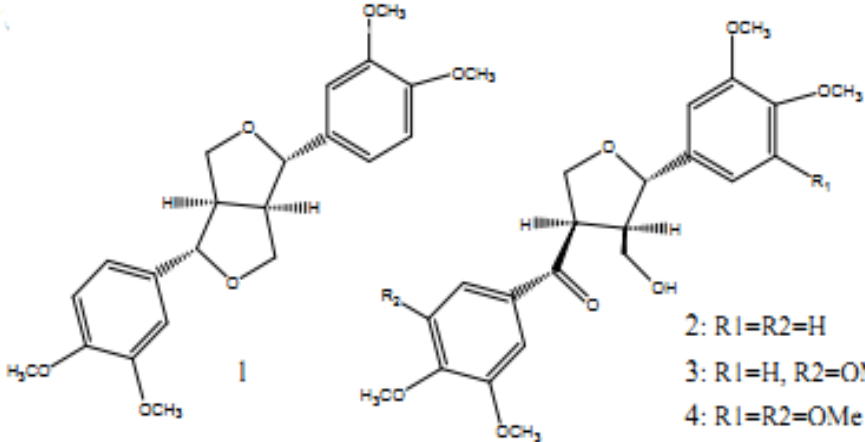
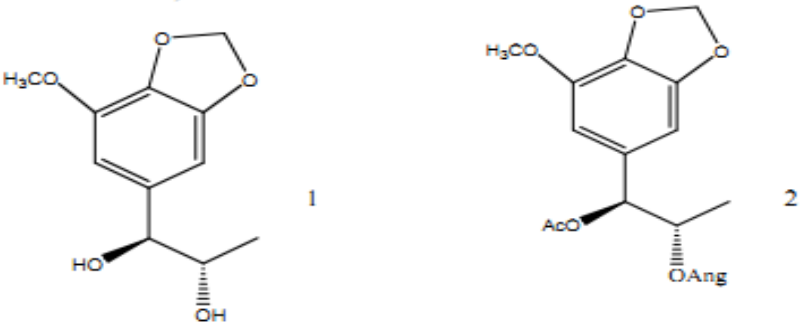
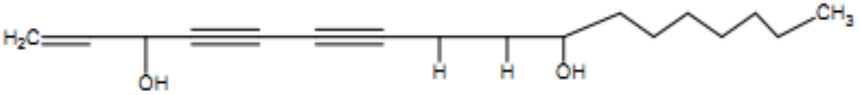
Les phénylpropaïdes tels que 2-Epidéacyllaserine et laserine ont été isolés de *Seseli vayredanum* (Barrero et al., 1992; Barrero et al., 1994; Tosun et Özkal, 2003).

Dans une récente communication de (VucKovic et al., 2007) l'activité a été signalée cytotoxique quatre lignanes isolés des parties aériennes de *Seseli annuum* (trouvé en Serbie) : eudesmina, magnone A, hernone et la nouvelle seselidone.

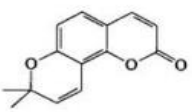
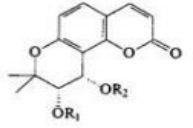
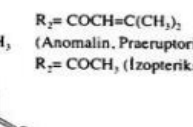
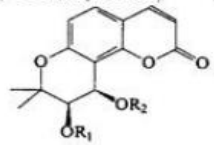
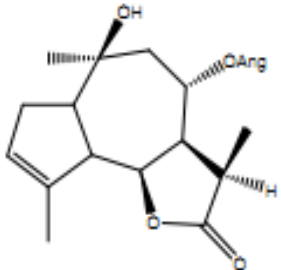
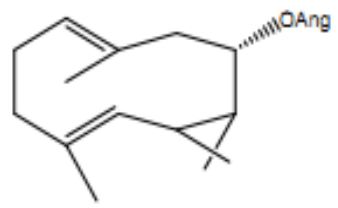
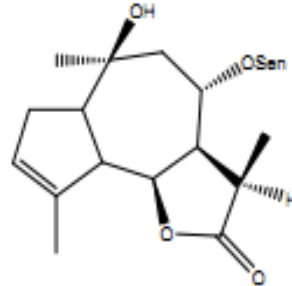
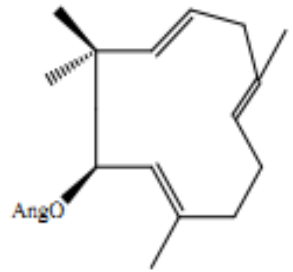
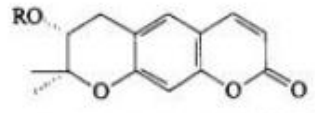
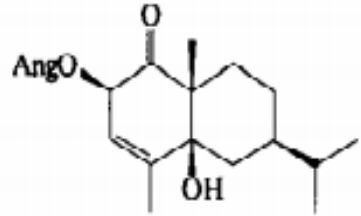
Dans le genre *Seseli* nombreuses coumarines simples ont été isolées telles que le sesebrinol, sibirin dans le sésélinol, l'ostle; nombreuses furacoumarines angulaires et lignanes et pyranocoumarines (Tosun et al., 2003).

Les polyacétylènes tels que le falcarinol ont été isolés à partir des racines de *Seseli gummiferum* (Larsen et al., 1969) et le sésélidol a été isolé à partir de *Seseli mairei* pour étudier l'activité antimorale (Hu et al., 1990).

Tableau 09: Principaux composés chimiques isolés à partir genre *Seseli*.

	 <p>2: R1=R2=H 3: R1=H, R2=OMe 4: R1=R2=OMe</p>
<p>Seselirin.</p>	<p>Eudesmina (1), magnone A (2), hernone (3) seselidone (4)</p>
	
<p>02- Epidéacyllaserine (1) et laserine (2)</p>	<p>Les polyacétylènes</p>

<p>Sesebrin Sesebrinol</p>	<p>R = CH₂CH=C(CH₃)₂ R = CH₂CH=C(CH₃)₂</p>	<p>R' = -CH₂-CH-C(CH₃)₂ R' = -CH₂-CH-C(CH₃)₂</p>			<p>R = COCH=C(CH₃)₂ R = COC(CH₃)=CHCH₃</p>	
<p>Sibirikol Seselinol Sesibirikol</p>	<p>R = H R = CH₃ R = CH₂CH=C(CH₃)₂</p>	<p>R' = CH₂CH=C(CH₃)₂ R' = CH₂C(CH₃)₂CHO R' = -CH₂-CH-C(CH₃)₂</p>				
<p>Sibirinol</p>	<p>R = CH₃</p>	<p>R' = -CH₂-CH-C(CH₃)₂</p>		<p>Sfondin</p>	<p>Isobergatene</p>	
<p>Meksotisin</p>	<p>R = CH₃</p>	<p>R' = -CH₂-CH-C(CH₃)₂</p>		<p>Les furocoumarines angulaires</p>		
<p>Sibirisin Sesibirisin Izosibirisin</p>	<p>R = CH₃ R = R' = CH₂CH=C(CH₃)₂ R = CH₃</p>	<p>R' = -CH₂-CH-C(CH₃)₂ R' = CH₂COCH(CH₃)₂</p>				
<p>Ostolo</p>		<p>R = H R = OCH₂CH=C(CH₃)₂ R = H R = CH₂CH=C(CH₃)₂ R = H R = OCH₃ R = OH R = OCH₃ R = OCH₃ R = OCH₃CH=C(CH₃)₂ R = H</p>	<p>R' = H R' = H R' = OCH₂CH=C(CH₃)₂ R' = OH R' = OCH₃ R' = H R' = H R' = OCH₃ R' = OCH₃ R' = OCH₃ R' = -CH₂-CH-C(CH₃)₂</p>	<p>Psoralen Imperatorin Izoimperatorin Allozoimperatorin Bergapten Ksantotoksin Ksantotoksel Izopimpinellin Fellopterin Oksipösedanin hidrat</p>		
<p>Tortosuid</p>		<p>Les furocoumarines linéaires</p>				
<p>Les coumarines simple</p>						

<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>Sescelin</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>$R_1 = R_2 = \text{COCH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ $R_1 = \text{COCH}_3$ $R_1 = R_2 = \text{COC}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$ $R_2 = \text{COCH}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>$R_2 = \text{COCH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (Anomalin, Praeurptorin B) $R_2 = \text{COCH}_3$ (Izopteriksin, Praeurptorin A)</p> </div> </div> <div style="text-align: center; margin-top: 20px;">  </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between;"> <div style="width: 45%;"> <p>$R_1 = R_2 = \text{H}$ $R_1 = R_2 = \text{H}$ $R_1 = \text{COCH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ $R_1 = \text{COCH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ $R_1 = \text{H}$ $R_1 = \text{COCH}_3$ $R_1 = R_2 = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (cis) $R_1 = R_2 = \text{COCH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (cis) $R_1 = \text{COC}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$ $R_1 = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ $R_1 = \text{COCH}(\text{CH}_3)_2$ $R_1 = \text{COC}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$ $R_1 = \text{COCH}_3$ $R_1 = \text{COCH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>trans-kellakton cis-kellakton $R_2 = \text{H}$ (cis) $R_2 = \text{COCH}_3$ (cis) $R_2 = \text{COCH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (cis) $R_2 = \text{COCH}=\text{C}(\text{CH}_3)_2$ (cis) $R_2 = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ (cis) $R_2 = \text{COC}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$ (cis) $R_2 = \text{COCH}_3$ (Bokkonin) $R_2 = \text{H}$ $R_2 = \text{COC}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$ (Pteriksin) $R_2 = \text{COC}(\text{CH}_3)=\text{CHCH}_3$</p> </div> </div>	<div style="display: flex; justify-content: space-around;"> <div style="text-align: center;">  <p>8α-angeloxy-10β-hydroxy-slov-3-en-6,12-olite</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>8α-angeloxybicyclogermacrene</p> </div> </div> <div style="display: flex; justify-content: space-around; margin-top: 20px;"> <div style="text-align: center;">  <p>8α-Senesioloxy-10β-hydroxy-slov-3-en-6,12-olite</p> </div> <div style="text-align: center;">  <p>10 angeloyloxy-α-humulene</p> </div> </div>
<p>Les pyranocoumarines angulaires</p>	
<div style="text-align: center;">  </div> <div style="display: flex; justify-content: space-between; margin-top: 10px;"> <div style="width: 45%;"> <p>$R = \text{COCH}=\text{CH}(\text{CH}_3)_2$ $R = \text{COCH}_2\text{CH}(\text{CH}_3)_2$</p> </div> <div style="width: 45%;"> <p>(-)-2'-senesioiloksi-1'2'-dihydroksantiletin (-)-2'-izovaleriloksi-1'2'-dihydroksantiletin</p> </div> </div>	 <p>2α-angeloiloxy-5β-hydroxy-7αH, 10βMe-eusdem-3-en-1-one</p>
<p>Les pyranocoumarines linéaires</p>	<p>Les sesquiterpènes</p>

I.7.1.2. Les effets biologiques

I.7.1.2.1. L'activité antibactérien

Le antibactérien effet de *Seseli rigidum* huile essentielle dans le microdultion test a été le plus important contre *Bacillus subtilis* (MIC 50 µL/mL; MBC 75 µL/mL). Les plus résistant aux espèces bactériennes ont été *Micrococcus flavus* et *Staphylococcus epidermidis* avec MIC=MBC of 100 µL/MI (**Tableur 10**) (Stojkovic et al., 2009).

Tableur 10: L'activité antibactérien de huile essentielle de *Seseli rigidum* et Streptomycine.

Les bactéries	L'huile de <i>Seseli rigidum</i>		Streptomycin	
	MIC	MBC	MIC	MBC
<i>Escherichia coli</i> (ATCC 25922)	50.0	100.0	50.0	100.0
<i>Pseudomonas tolaasii</i> (<i>Agaricus bisporus</i>)	50.0	100.0	100.0	200.0
<i>Bacillus subtilis</i> (ATCC 10707)	50.0	75.0	50.0	50.0
<i>Micrococcus flavus</i> (ATCC 9341)	100.0	100.0	50.0	100.0
<i>Staphylococcus epidermidis</i> (ATCC 2228)	100.0	100.0	100.0	100.0

I.7.1.2.2. L'activité antifongique

L'huile essentielle des fleurs *Seseli rigidum* a montré haute antifongique activité contre *Aspergillus fumigatus* (MIC10 µL/mL; MFC 25 µL/mL). *Penicillium ochrochloron* et *Aspergillus niger* ont été les plus résistant aux espèces fongique avec MIC=MFC à 50 µL/mL. Dans tous les cas l'huile essentielle est plus efficace que le commerce antifongique drogue bifonazole (**Tableur 11**) (Stojkovic et al., 2009).

Tableur 11: L'activité antifongique de huile essentielle de *Seseli rigidum* et bifonazole.

Les champignons	L'huile de <i>Seseli rigidum</i>		Bifonazole	
	MIC	MFC	MIC	MFC
<i>Aspergillus flavus</i> (ATCC 9643)	25.0	50.0	100.0	100.0
<i>Aspergillus fumigatus</i> (ATCC 9142)	10.0	25.0	100.0	100.0
<i>Aspergillus niger</i> (ATCC 6275)	50.0	50.0	100.0	100.0
<i>Penicillium ochrochloron</i> (ATCC 9112)	50.0	50.0	150.0	200.0
<i>Penicillium funiculosum</i> (ATCC 36839)	25.0	50.0	150.0	150.0
<i>Trichoderma viride</i> (IAM 5061)	25.0	50.0	150.0	250.0

I.7.1.2.3. L'activité anti-inflammatoires

Samidin (pyranocoumarines angulaire) est l'un des seuls composants isolés à partir de *Seseli resinsum* (**Figure 30**). Dans le cadre de nos enquêtes en cours de potentiel anti-inflammatoire candidat en utilisant LPS stimulée par les macrophages.

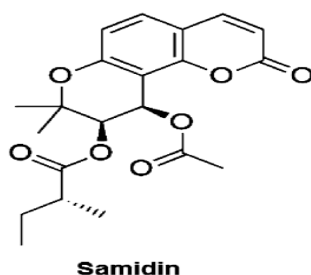


Figure 30: Structure chimique de samidin.

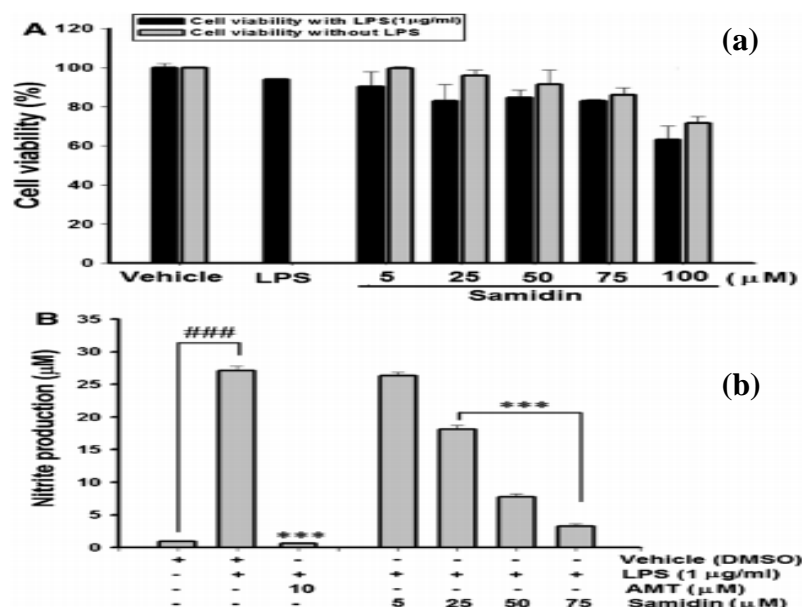


Figure 31: Effets de la samidin sur la viabilité cellulaire avec et sans LPS traitement (a) et production de NO (b) dans les macrophages RAW264.7.

En résumé la présente étude a démontré que samidin efficacement inhibe les réponses inflammatoires dans LPS-stimulé RAW264.7 des macrophages inflammatoires. Les effets anti-inflammatoires de samidin peuvent être médiés par l'inhibition des voies de signalisation NF- κ B et AP-1/MAPK (**Figure 31**). Par conséquent, nos résultats suggèrent que samidin pourrait être un candidat potentiel pour le traitement des troubles inflammatoires (**Khan et al., 2014**).

I.7.1.2.4. L'activité antioxydante

Dans la présente étude la puissance antioxydante de l'acétate d'éthyle (acoet) et le méthanol (meoh) extraits de la parties aériennes de *Seseli*. Les espèces étudiées pour la première fois. L'espèce de *Seseli* tels que *S. andronakii*, *S. hartvigii*, *S. tortuosum*, *S. libanotis*, *S. gummiferum subsp. gummiferum*, *S. peucedanooides*, *S. resinosum*, *S. corymbosum*, *S. campestre*, *S. petraeum*, plus en plus en Turquie ont été recueillies et évaluées pour leur capacité antioxydante à l'aide de DPPH (1.1-diphényl-2-picrylhydrazyl) radical de balayage et peroxydation lipidique LPO inhibition méthodes (Alev et al., 2020).

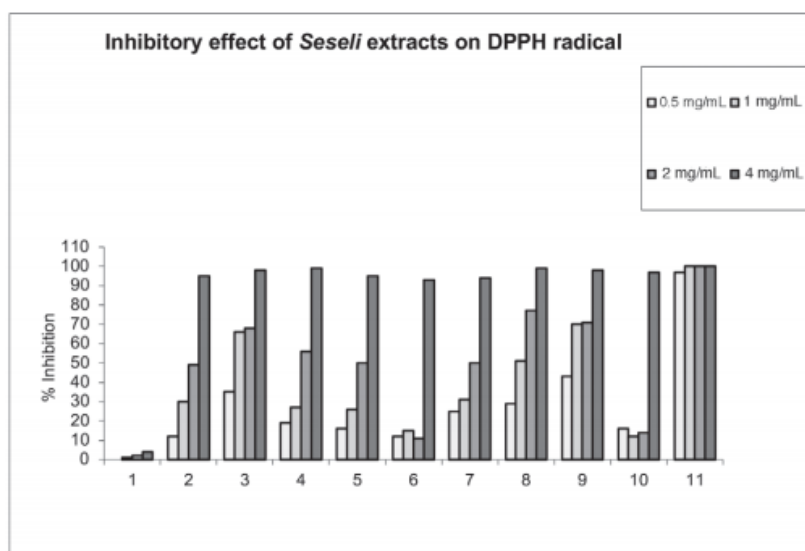


Figure 32: L'acétate d'éthyle extraits de espèces *Seseli* (1-10) et (11) α -tocophérol à divers concentrations. (1) *S. andronakii*, (2) *S. hartvigii*, (3) *S. tortuosum*, (4) *S. libanotis*, (5) *S. gummiferum subsp. gummiferum*, (6) *S. peucedanooides*, (7) *S. resinosum*, (8) *S. corymbosum*, (9) *S. campestre*, (10) *S. petraeum*

Produits naturels sont généralement connus pour être une bonne source de composés actifs qui ont le potentiel pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques. Les propriétés antioxydantes de l'acoet et meoh extraits de *Seseli* espèces exprimées en α -tocophérol équivalentes antioxydantes ont été étudiées en utilisant DPPH et LPO tests. Ces résultats indiquent que les extraits de plantes empêchent l'oxydation des dommages cellulaires normales en raison de leurs propriétés antioxydantes. La meilleure partie de notre recherche a été que *Seseli* espèces de plus en plus en Turquie ont été sélectionnées pour la première fois pour leur capacité antioxydante. En outre, cette recherche fournit une base scientifique pour l'utilisation de ces plantes médicinales. Par conséquent, nous pouvons conclure à partir des résultats de la présente étude que *Seseli* espèces peuvent être une source potentielle de composés antioxydants naturels pour le traitement de l'oxydation et de la dégénérescence.

I.7.2. Les études antérieures sur l'espèce *Seseli praecox* (Gamisans)

I.7.2.1. *Seseli praecox* (Gamisans)

Plante endémique de Sardaigne et de Corse (en Corse elle n'est présente que dans le golfe de Porto, tandis qu'en ,il est plus répandu en particulier sur les côtes orientales), qui pousse sur substrats calcaires près de la mer à de s altitudes comprises entre 0 et 600 mètres.

Morphologiquement, il présente aussi les caractéristiques typiques du genre auquel il appartient s'il s'écarte pour être plus chétif. Il a des tiges glabres, des ombelles d'un diamètre de 2-5cm, avec une dizaine de rayons pubescents. Les pétales sont également pubescents et de couleur blanche avec une floraison à la fin de l'été (d'août à octobre). les fruits atteignent des dimensions de 1.3-1.8 x 2.7-3.5 mm, ils sont pubescents et avec des cotes épaissies, les bractées sont absentes, tandis que les bractées ils sont nombreux (Pignatti, 1982)

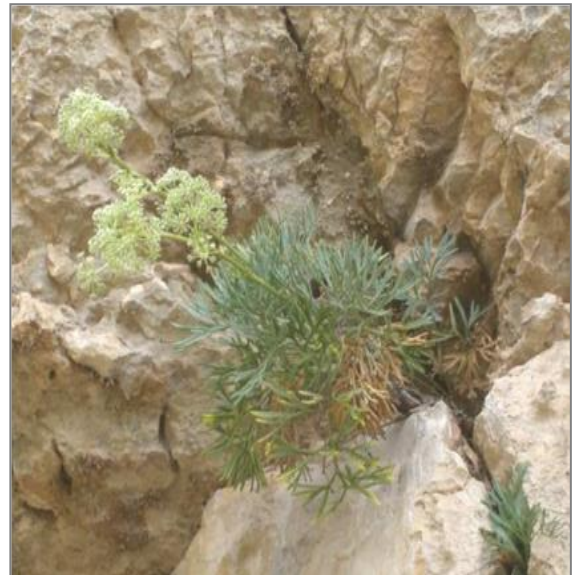


Figure 33: *Seseli praecox* (Gamisans)

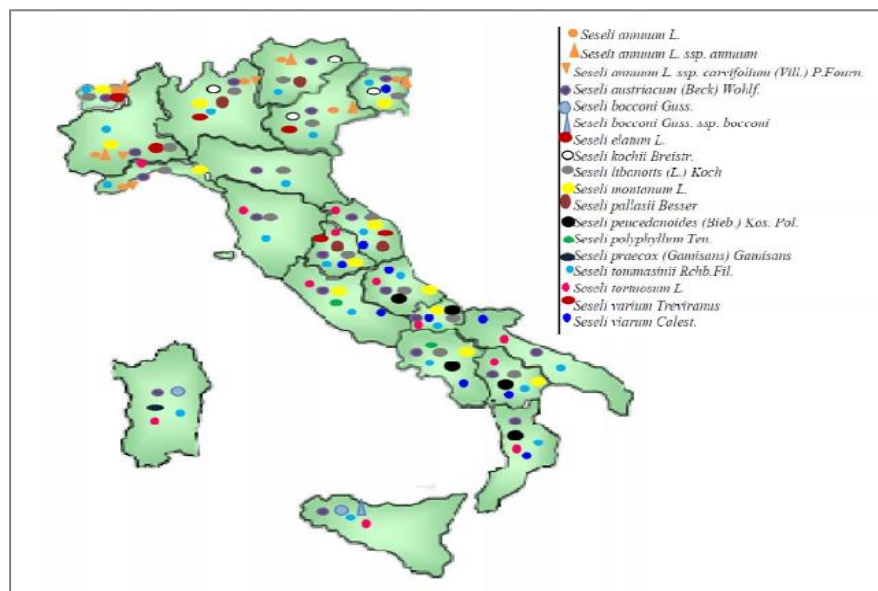


Figure 34: Distribution des genre *Seseli* en Italie (Leonti et al., 2010).

I.7.2.2. Les études phytochimiques

Les tige *Seseli praecox* (Gamisans) (trouvé en Sardaigne) fourni une chromon isopropénylée (5-hydroxy-6-(2-Z-butenyl-3-hydroxyméthyl)-7-méthoxy-2-méthylchromon), ainsi que quatre furocoumarines linéaires (bergaptène, phelloptérine, psolarene, impératorine). Et leur précurseur naturel de mermesine et une nouveau polyacétylène a été élucidé sous la forme (dihydroseselidiol) heptadeca-1-ene-4,6-diyne-3,10-diol tels que falcarinol et falcarindiol (**Tableur 12**)(Leonti et al., 2010).

I.7.2.2.1. Cytotoxicité

Le nouveaux chromon de (5-hydroxy-6-(2-Z-butenyl-3-hydroxyméthyl)-7-méthoxy-2-méthylchromon). été isolé a partir tige *Seseli praecox* (Gamisans) (trouvé en Sardaigne) montré active toxique cellules de la direction de divers type de lignées cellulaires. En particulier, a été testé cellule Jurkat T (ATCC TIB-152), cellule HL-60 (ATCC CCL-240), cellule MCF-7(ATCC HTB-22) et cellule PC₃(ATCC CRL- 1435) (**Leonti et al., 2010**).*in vitro* et a montré différentiel antiproliférative effets entre suspension et cellules adhérentes

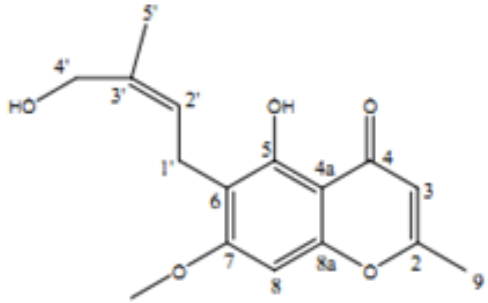
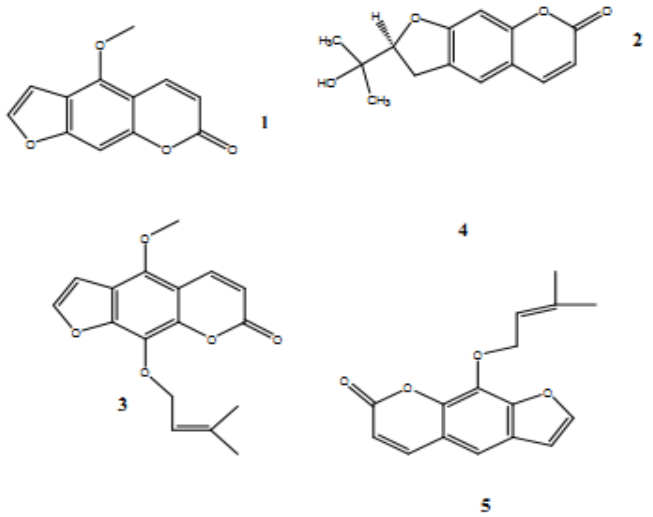
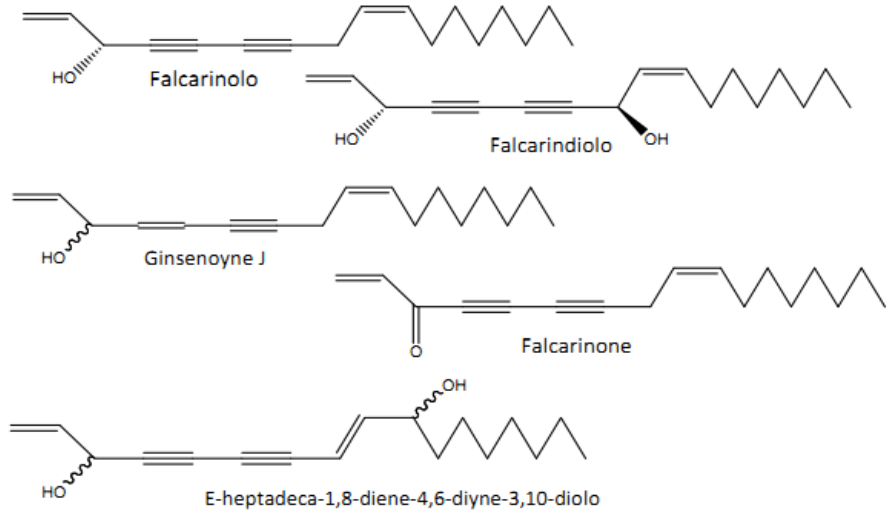
Tableur 13: Cytotoxicité de composé 1 contre 4 cancer lignées cellulaires (N=3 ± S.D.).

Cellules	Cytotoxicité (µM)	Type de Culture
Jurkat (T cellules leucémiques)	12.9 ± 0.8	suspension
HL60 (promyélocyte leucémie)	14.2 ± 1.3	suspension
MCF7 (cancer du sein)	> 50	adhérent
PC3 (cancer de prostate)	> 50	adhérent

comme un témoin positif paclitaxel (Taxol) a été utilisé, ce qui a montre valeurs IC₅₀ pour tous les lignées cellulaires < 50 nM.

Antiproliférative effets seulement observé-dessus de 10 µM (**Tableur13**) intéressant notre cependant tandis que dans Jurkat T des HL60 cellules leucémiques ce composé a montré IC₅₀ valeurs ci-dessous 20 µM, dans MCF-7et PC₃ cellules aucun signe de cytotoxicité a été détecte jusqu'à 50 µM. Ainsi, immunitaire suspension de cellules peuvent être plus sensibles à inhibition de la croissance par ce composé de cellules adhérentes.

Tableur 12: Les principaux composés isolé à partir l'espèce *Seseli praecox* L. (Leonti et al., 2010).

	
<p>(5-hydroxy-6-(2-Z-butenyl)-3-hydroxymethyl)-7-methoxy-2-methylchromon). (composé 1)</p>	
	
<p>Les coumarines : 1. Bergaptène ; 2. Mermesine ; 3. Phelloptérine ; 4. Psolarene ; 5. Impératorine.</p>	
<p>Les polyacétylènes</p>	

I.7.2.2.2. Falcarinol

Le falcarinol, également appelé panaxinol et carotatoxine, est un irritant de peau et se trouve dans les carottes, le persil, le céleri et isolé la première fois à partir de *Panax ginseng* CA Meyer par Takashi (Takashi et al., 1964). Falcarinol, le plus bioactif des polyacétylène a 17 carbones (C₁₇) (Young et al., 2007), a déjà été identifié comme le principal composé responsable de réaction cutanées allergique causées par les espèces Araliacées (Hansen et al., 1986) et Apiacées (Murdoch et al., 2000). Le falcarinol et les polyacétylène en général sont connus pour leur instabilité envers conditions atmosphériques, en particulier vers la lumière du soleil (Jones et al., 1966; Koh et al., 1986; Christensen et al., 2006). Il a également été démontré qu'une alimentation riche en falcarinol inhibe les lésions cancéreuses (Brandt et al., 2004) peut être produits par les plantes comme antifongiques.

- Interaction de liaison du falcarinol avec les récepteurs CB₁ et CB₂

Sur la base des résultats précédent, des études détaillées sur les récepteurs ont été possible seulement après avoir isolé le falcarinol et suivre stabilité par ¹H NMR et HPLC. Le courbe de déplacement du ligands synthétique [³H] CP55,940 à partir de récepteurs exprime de manière stable dans les cellules HEK293, obtenu avec le falcarinol était presque identique pour les récepteurs CB₁ et CB₂ (Figure 35). Nous avons émis l'hypothèse que le falcarinol peut former une liaison covalent (s'est-à-dire potentiellement irréversible) du récepteur CB₁ mais pas dans le récepteur CB₂, impliquant l'alkylation de groupes mercapto et amino que la victime présumée dans le récepteur CB₁ il chevauche plus étroitement le ligand [³H]anandamide de ligand [³H] CP55940. Pour corroborer cette question, nous avons incubé expérimentalement 20uM de falcarinol et rimonabant avec membranes réceptrices CB₁ pendant 3 heures à 37°C, puis bien laver les membranes avec du tampon de lavage et enfin saturer les membranes avec des concentrations élèves de [³H]anandamide (50 uM) avant un lavage final (Figure 36). En utilisent ce protocole, les membranes traitées avec le falcarinol ne pouvait pas être complémentent saturé avec un excès de [³H]anandamide(34% du témoin), tandis que les membranes traitées au rimonabant se sont avérés (96% du témoin). Lorsque la même expérience a été réalisée avec les membranes des récepteurs CB₂ transfert cet effet était beaucoup moins prononcé (Figure 36) que celui suggère le blocage sélectif du site de liaison à l'anandamide du récepteur CB₁. L'analyse de Dixon a également indiqué que le falcarinol interagit de manière compétitive avec le site de liaison l'anandamide récepteur CB₁(Figure 37). Bien que n'étant pas une preuve définitive, ces résultats ainsi que son puissant effet *in vivo* (vide infra) suggère fortement l'interaction covalente et potentiellement irréversible avec le récepteur CB₁.

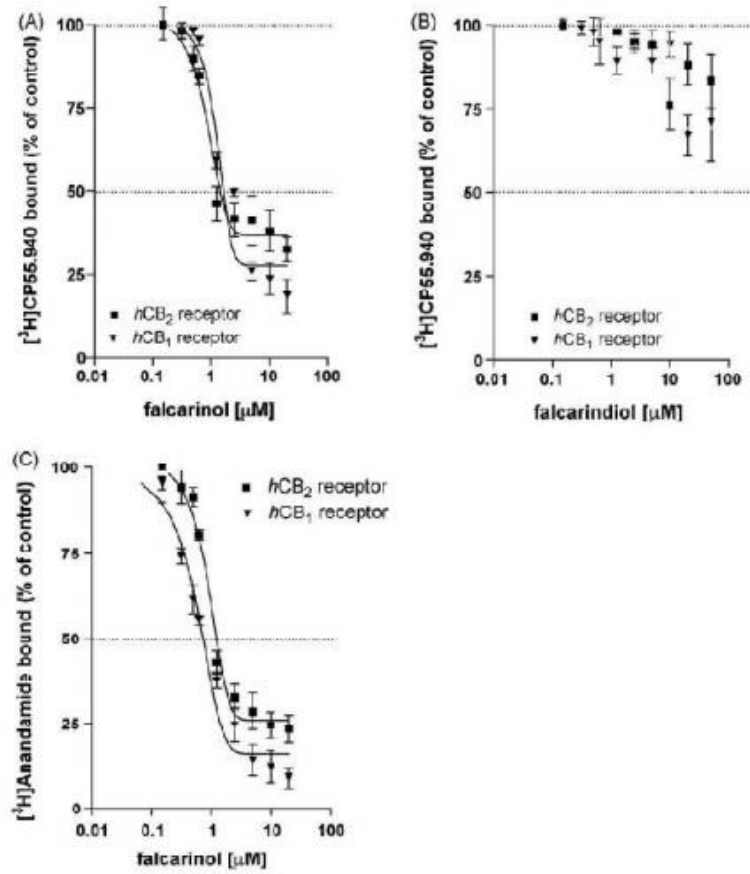


Figure 35: Affinités de liaison aux récepteurs CB du falcarinol

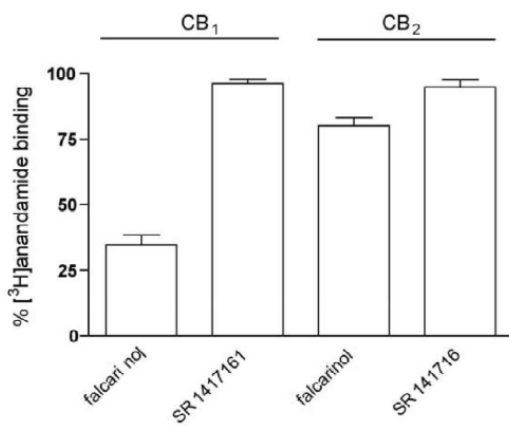


Figure 36: 20uM de falcarinol et rimonabant avec (SR1417161) ont été incubés avec CB_1 ou CB_2 préparation de membrane réceptrices pendant 3h à 37°C.

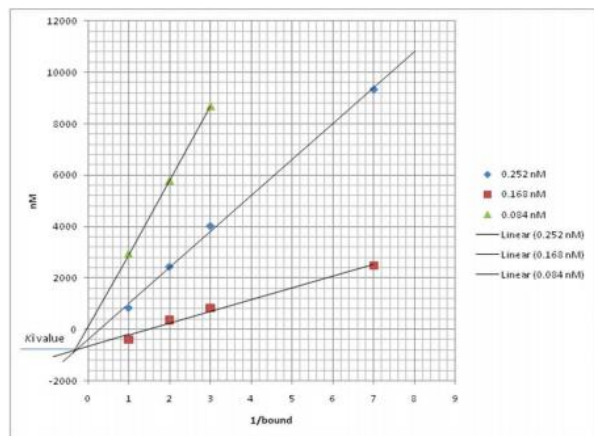


Figure 37: Analyse de Dixon du falcarinol

- Expression des récepteurs CB dans les kératinocytes et modulation puissante de chimiokines de IL-8 et CCL2/MCP-1 par le falcarinol

Le falcarinol a déjà signalé comme une cause d'effets proallergénique dans la peau humaine (Hansen *et al.*, 1986; Hausen *et al.*, 1987; Murdoch *et al.*, 2000) et le récepteur CB₁. Nous avons ensuite testé l'hypothèse que le produit naturel de falcarinol proallergénique a pu moduler l'expressions des chimio kinés dans les kératinocytes (**Figure 37**) cette hypothèse que le falcarinol pouvait agir via les récepteurs CB présent dans les kératinocytes, qui est le type de cellule le plus abondant dans la peau.

Nous avons effectué des expériences d'immunofluorescence FACS sur les deux kératinocytes primaire et cellule HaCaT humaines Pour mesurer l'expression de récepteurs CB de surface. Une expression significative de CB₁ et CB₂ à la surface des kératinocytes primaire et des kératinocytes épidermiques HaCaT ont été trouvés (**Figure 37**).

L' expression de surface du récepteur CB₂ il était le plus fort dans les kératinocytes primaire par rapport aux cellules HaCaT. En particulier, la quantité de récepteur ne peut pas fournissent nécessairement des information sur le nombre de récepteur complètement fonctionnel. Nous avons ensuite incubé le falcarinol (5 uM) avec des cellules HaCaT(106 cellules) pendant 8 heures. Et analysé la libération de la chimiokine IL-8 et CCL2/MCP-1 dans milieux de culture de le cellules en étant que telles chimiokine jouent rôle crucial dans l'inflammation de la peau (Matsubara *et al.*, 2005) et (Pastore *et al.*, 2005).

Alors que l' IL-8 était fortement régulée à la hausse par le falcarinol (750 pg / ml), CCL2/MCP-1 n'était que faiblement induite reflétant probablement des degrés expression relative dans ces cellules induite après stimulation avec TNF-alfa (**Figure 38**). La même chose a été observée avec le rimonabant, qui a été utilisé comme contrôle positif (**Figure 38**).

Ainsi, le falcarinol et le rimonabant stimulent l'expression des chimiokines par les kératinocytes HaCaT. dans une mesure similaire à celle processus inflammatoire concentration des cytokines TNF-alfa, bien que de manière beaucoup moins puissante. L'augmentation concentration dépendent l' IL-8 et du CCL2/MCP-1 du falcarinol pourrait être partiellement annulée par la co-incubation de l'anandamide dans excès (**Figure 38**), si clairement qu'il suggère mécanisme récepteur CB₁ dépendante de la modulation des chimiokine IL -8 et CCL2/MCP-1.

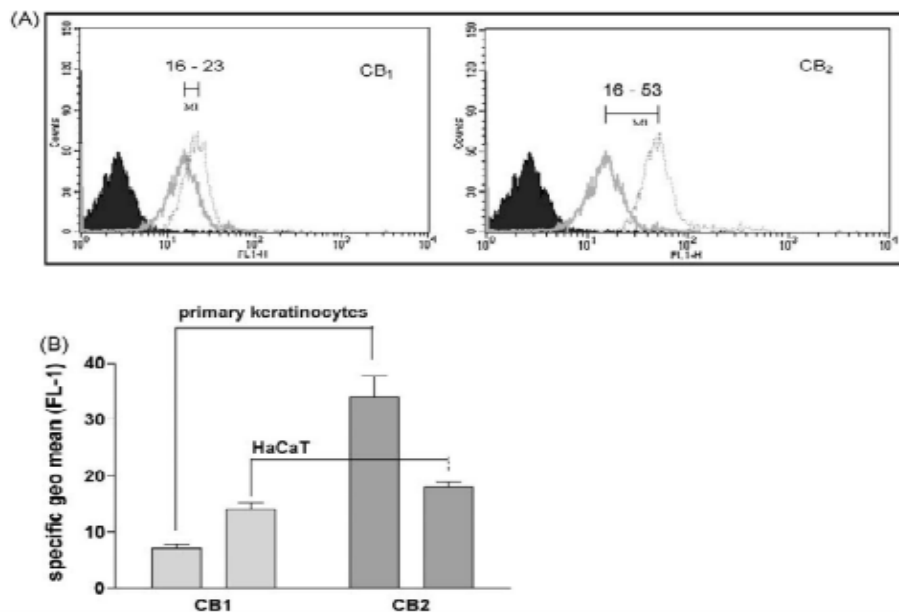


Figure 37: Quantification de l'expression de surface récepteurs CB₁ et CB₂ chez l'humain primaire et kératinocytes HaCaT (A). FL-1 montre l'autofluorescence (population noire), Non spécifique liaison de l'anticorps secondaire (population gris foncé), et immunofluorescence spécifique obtenu avec les anticorps récepteurs CB₁ (Ab3558) et CB₂ (Ab3561) respectivement (population gris claire). L'histogramme montré une mesure représentative (5000 cellules comptées). Différence d'expression Des récepteurs CB₁ entre les kératinocytes primaire et HaCaT, montrant a augmenté l'expression de CB₁ dans les kératinocytes primaire (B).

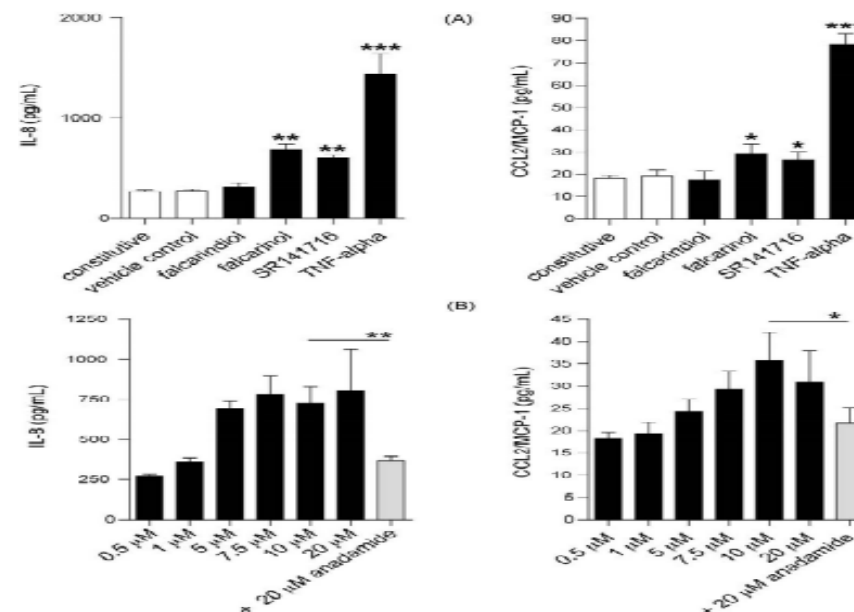


Figure 38: Effet du falcarinol, du rimonabant (SR1441716) et de l'anandamide sur IL-8 et CCL2/MCP-1 dans les kératinocytes HaCaT (10^6 cellules) (A). falcarinol (5 uM) et rimonabant (5 uM) sont stimule l'expression d' IL-8 et CCL2/MCPL-1 à partir de cellules HaCaT (10^6 cellules). TNF-alpha (50 ng/ml) a été utilisé comme contrôle positif. Effets dépendant de la concentration de falcarinol sur stimulation IL-8 et CCL2/MCPL-1 à partir de cellules HaCaT (10^6 cellules) sont bloquées par anandamide (20 uM) (B).

- Le falcarinol inverse l'effet inhibiteur de l'anandamide sur l'expression des chimiokines induites par le TNF-alpha.

Basé sur des rapports précédents mettant en évidence la présence des cannabinoïdes capable d'inhiber l'expression des chimiokines après une exposition à des pro-inflammatoire (Gallily et al., 2000; Chang et al., 2001) et que l'anandamide module le développement de la peau notamment via CB₁ et l'inhibition de facteur de transcription AP-1 (Maccarorone et al., 2003) nous avons étudiée l'effet de falcarinol sur l'action de l'anandamide (Figure 39), L'anandamide (10 uM) réduit à l'effet TNF-alpha sur l'expression des chimiokine d'environ 70%.

L'effet inflammatoire de l'anandamide (inhibition de l'expression des chimiokine par était significativement inversée (bloqué) par le falcarinol et le rimonabant, mais pas le falcarindiol (Figure 39), fournissant à nouveau des preuves solides effets antagonistes du falcarinol au niveau du récepteur CB₁.

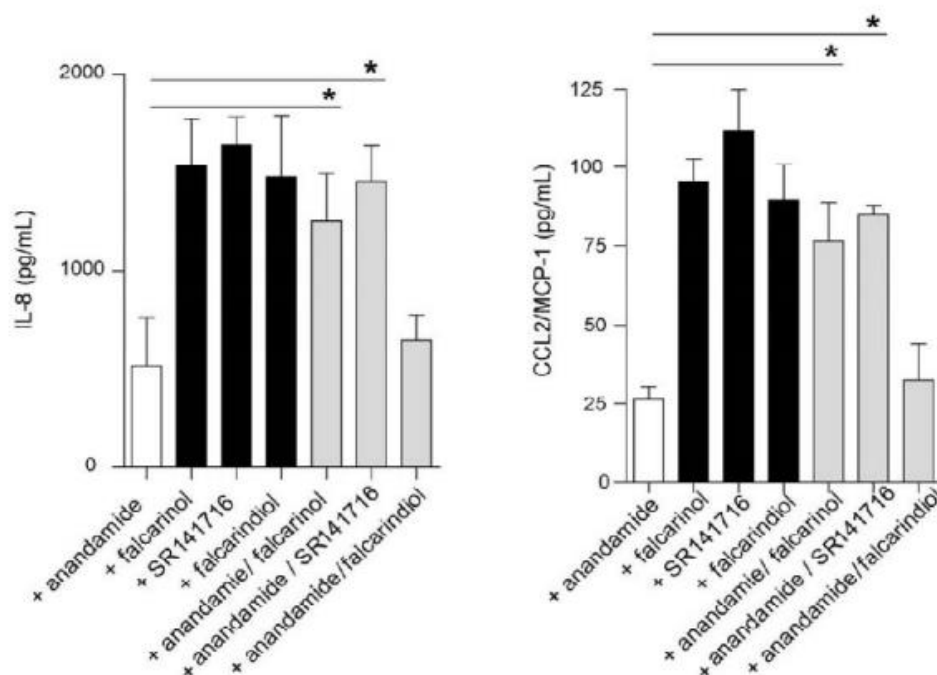


Figure 39 : Le falcarinol (10 uM) et rimonabant (10 uM) sont induits par inverse blocage de l'expression d' IL-8 et de CCL2/MCP-1 stimulée par TNF-alpha (50 ng/ml) à partir de HaCaT cellules (106 cellules). Le falcarindiol (10 uM) n'a eu aucun effet.

- Le falcarinol aggrave les réaction d'œdème de la peau humaine induites par histamine

Parce que l'exposition au avec des légumes et des sources végétales peut facilement produisant des concentrations des surface de l'ordre de uM ,nous avons exposé la peau humaine au falcarinol en utilisant le rimonabant comme contrôle positif (0.5mg)(**Figure 40**). En quatre expositions indépendantes sur la peau , en utilisant le Prickt est à l'intérieur de l'avant-bras d'individus sans ni falcarinol ni rimonabant ne produisent signes d'irritation spontanée de la peau. Dans 2 cas l'exposition était répété après une semaine sans provoquer d'irritation cutanée. D'autre part, exposition des composés (0.5mg) avant de piquer la peau (cicatrisation) avec l'histamine (0.05mg)a conduit de manière significative à une aggravation de la formation d'un œdème produit par l'histamine nous cet effet peut être base sur l'effet irritant synergique de l'IL-8et de histamine (**Matsubara et al. 2005; Kohda et al. 2002**).

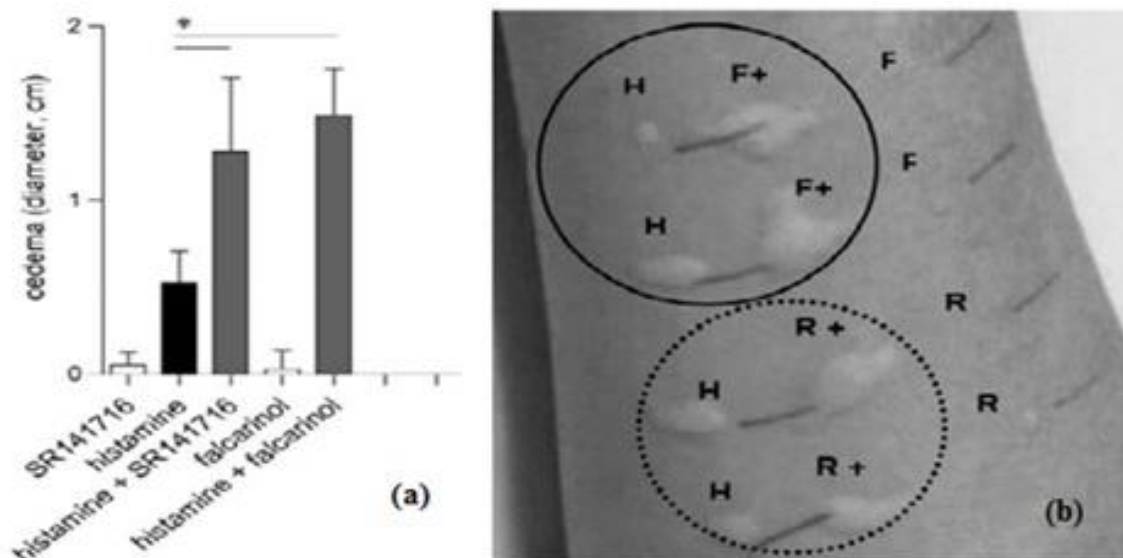


Figure 40 : Effet in vivo du falcarinol ,du rimonabant et de l'histamine sur l'induction de l'œdème chez peau de l'avant-bras humain après la pique (a). 0.5mg de falcarinol (F), rimonabant (R) et 0.05mg le chlorhydrate d'histamine (H)a été applique seul ou en combinaison pour l'analyse cutanée. Dans les expérience combinées, la taille de la plaie (œdème) a été nettement augmentée de environs 0.6cm à environs 1.2cm avec le falcarinol (cercle) et le rimonabant (cercle en pointillés). Ni falcarinol a ni rimonabant n'ont montré de flétrissement reproductible lors de l'application halo . L'image présentée est le plus Bel exemple mais représentatif des expérience obtenues avec 4 individus différents (b).

I.7.2.2.3. L'importance de falcarinol

Nous rapportons ici que le falcarinol, un produit naturel populaire, se lie au site de liaison du récepteur CB₁ d' anandamide et inhibe puissamment son action agissant comme un agoniste inverse covalent et potentiellement irréversible(c'est-à-dire antagoniste).

Le test TLC du falcarinol placé au soleil révèle des quantités substantielles de produits d'hydroxylation tels que le falcarinone et l' E-heptadeca-1 ,8-diène-4 ,6-diyne-3 ,10-diol 4,5-dihydroxymètre alors que la falcarinol n'était plus détectable.

Nous avons constaté que le falcarinol récemment purifié exerce une affinité de liaison significative avec récepteur CB et que la valeur Ki augmente de conséquence avec les résultats obtenus par Hansen et *al.* (**Hansen et al., 1986**).

Nous avons montré que le falcarinol et le rimonabant bloquent les effets d' anandamide au niveau du récepteur CB₁ et donc moduler l'expression de chimiokines IL-8 et CCL2/MCP-1, impliquées dans la dermatite de contact.

L'IL-8 est une chimiokine avec de puissantes propriétés chimiotactiques neutrophiles et l'activation s'active dans les conditions inflammatoires. Par exemple, IL-8 était identifiée dans des conditions inflammatoires de la peau humaine où il est susceptible d'être responsable du recrutement des neutrophiles de la circulation (**Douglass et al., 1996**).

Puisque les kératinocytes sont impliqués dans l'étiologie de la dermatite et que l' IL-8 est également connue pour agir en synergie avec l'histamine (**Matsubara et al., 2005; Kohda et al., 2002**), nos données suggèrent que les effets pro-allergéniques rapportés (c'est-à-dire antagoniste) des effets du falcarinol sur récepteur CB₁ dans les kératinocytes.

Le rimonabant et le falcarinol aggravent la formation d'œdème induit par l'histamine chez l'homme, indicative d'un mécanisme médié par CB₁ récepteur.

Leurs résultats ont montré que seul le falcarinol provoquait des réactions cutanées fortes (dermatite), tandis que le déhydrofalcarinol a montré un potentiel allergénique très faible et les formes oxydées sont restées inactives.

I.7.3. Résultats

L'extrait de *Seseli praecox* ont montré une intégration avec le récepteur cannabinoïde (CB) *in vitro*. Le genre *Seseli* est cité à plusieurs reprises dans la traduction *Materia Medica* De Mattioli (1568), indiquant pour le traitement de la dysurie, de respiration sifflante et contre la toux chronique (Leonti et al., 2010).

L'étude phytochimique *Seseli praecox* (appartenant à la famille des Apiacées) une espèce endémique Sarde, conduit à l'obtention d'une nouvelle chromone et d'un nouveau polyacétyle. 5-hydroxy-6-(2-Z-butenyl-3-hydroxyméthyl)-7-méthoxy-2-méthylchromone, possède des propriétés cytotoxiques intéressantes envers lignées tumorales Jurkat T et HL60. Le nouveau polyacétyle a été élucidé comme l'heptadeca-1-ène-4,6-diène-3,10-diol (dihydroseselidium). Nous avons également isolé des composés déjà connus sous le nom de furocoumarines linéaires (psoralène, phelloptérine, impérorine, bergaptène, mermésine) et les polyacétyles falcariinol et falcariindiol. Nous avons trouvé le falcariinol, connu pour ses propriétés allergènes, cytotoxiques, antifongique et antibactérien, il montre une activité de liaison aux récepteurs vers les récepteurs CB₁ *in vitro* (en tant qu'antagoniste), tandis qu'*in vivo*, il aggrave la formation d'œdème dans la peau induite par l'histamine. Pour mieux comprendre le rôle proallergénique du falcariinol, nous avons également étudié ses produits de dégradation (4,5-dihydrofalcariinol (ginsényne J), falcariinone et l'E-heptadeca-1,8-diène-4,6-diène-3,10-diol). Nous concluons que le falcariinol agit comme proallergénique dans la peau grâce à son action antagoniste envers les récepteurs CB₁ empêchant d'exercer ses propriétés anti-inflammatoires (Leonti et al., 2010).

Les espèces *Seseli* contiennent des composés phénoliques consistant principalement de coumarines (Tosun et Özkal, 2003) qui ont été trouvés un antioxydant puissant (Torres et al., 2014; Pereira et al., 2018; Zhu et al., 2018). Grâce à l'étude menée en Turquie sur plusieurs espèces de genre *Seseli* cette étude donne des informations importantes sur la capacité antioxydante de genre *Seseli* cette recherche prouve que l'utilisation de certaines espèces utilisées dans l'est l'Anatolie (en salades) est correcte (Alev et al., 2020). Cette étude suffit pour dire que les espèces de genre *Seseli* sont des sources d'antioxydants naturels.

Conclusion

Conclusion et perspective

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires, largement distribués dans le règne végétal peuvent être regroupés en de nombreuses classes, leur pouvoir antioxydants, anti-allergènes, anti-inflammatoires, anti-thrombotique et anti-tumoraux . Ils sont utilisés en agroalimentaire, en cosmétique ou dans l'industrie pharmaceutique comme additifs.

Les coumarines constituent une des grandes classes de composés d'origine naturelle, manifestent diverses activités biologiques. Ces substances sont très fréquentes chez les espèces appartenant à la famille des Apiaceae (**Murray et al., 1982**).

Les espèces de genre *Seseli* L. contiennent des composés phénoliques consistant principalement de coumarines qui ont émis un antioxydant puissant. Le stress oxydant est lié à de nombreuses pathologies. C'est pour cela que la recherche sur les antioxydants dans les plantes s'est beaucoup développée ces dernières années.

Le genre *Seseli* est cité à plusieurs reprises dans la traduction *Materia Medica* de Mattioli (1568), indiquant pour le traitement de la dysurie, de respiration sifflante et contre la toux chronique. Le faltarinol isolé à partir de l'espèce *Seseli praecox* (Gamisans) bien connu pour ses propriétés allergènes, cytotoxiques, antifongique et antibactérien, le faltarinol agit comme proallergénique dans la peau grâce à son action antagoniste envers les récepteurs CB₁ empêchant d'exercer ses propriétés anti-inflammatoires (**Leonti et al., 2010**).

Les études antérieures phytochimiques de genre *Seseli* ont montré la présence de la production d'un grand nombre de coumarines simples, mais aussi de pyrone et de furocoumarines linéaires et angulaires, sesquiterpènes phénylpropaïdes, lignanes et polyacétylènes. Grâce à l'efficacité biologique de genre *Seseli* et à l'importance de l'espèce *Seseli praecox* (Gamisans) (trouvée en Sardaigne), et de constater que les espèces de même genre partagent les mêmes caractéristiques anatomiques et botaniques, on peut donc dire que les mêmes véhicules de produits chimiques et l'efficacité biologique. On peut dire que *Seseli praecox* L. (trouvée en Algérie) contient des coumarines qui sont la source des antioxydants naturels et aussi plusieurs activités biologiques.

Nous espérons que nous aurons l'occasion d'étude à venir à proximité de nous qui analyse des spectres nous donne l'idée d'un large éventail de composants de plante et l'importance biologique et ce qu'il est chose qui a été utilisé pour mériter des études biologiques et l'expansion de notre pays.

Références

Bibliographique

Références Bibliographiques

1. Achat S. (2013) *.Polyphénols de l'alimentation : extraction, pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques*. Thèse de Doctorat. Université de Béjaia, Université d'Avignon et des pays Vaucluse.
2. Adlercreutz H.(2007).Lignans and human health. *Crit Rev Clin Lab Sci*.44(5 6):483-525.
3. Afaq F. et Mukhtar H. (2006). Botanical antioxidants in the prevention of photocarcinogenesis and photoaging. *Exp Dermatol*. 15(9):678-84.
4. Afonso V., Champy R., Mitrovic D., Collin P. et Lomri A. (2007). Reactive oxygen species and superoxide dismutases : Role in joint diseases. *Joint Bone Spine*, 74(4), pp.324.
5. Afonso V., Champy R., Mitrovic D., Collin P. et Lomri A. (2007). Radicaux libres dérivés de l'oxygène et superoxydes dismutases: rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du Rhumatisme*, 74(7), pp.636-643.
6. AL-Bandak G. et Oreopoulou V. (2007). -Antioxidant properties and composition of *Majorana syriaca* extracts. *European Journal of Lipid science and technology*. 109 (3) : 247-255.
7. Alev Ö., Ahsen SC., Sezen YS., Mehmet NI. et Tülay C.(2020). Evaluation of the antioxidant Potency of *Seseli L. Species (Apiaceae)* *Turk J Pharm Sci*. 17(2):179-202.
8. Alignan M. (2006). Thèse de doctorat, Phoma du tournesol, déterminisme de la tolérance de l'hôte à la maladie, Toulouse.
9. Andrew P. (2004). *The constituents of medicinal plants*, 2nd edition, USA: 15
10. Antolovich M., Prenzler P., Robards K. et Ryan D.(2000).-Sample preparation in the détermination of phenolic compounds in fruits. *The Analyst*. 125 : 989-1009.
11. Arimboor R., Kumar KS. et Arumughan C.(2008). Simultaneous estimation of phenolic acids in sea buckthorn (*Hippophaë rhamnoides*) using RP-HPLC with DAD. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 47(1), 31-38.
12. Austin PW., Seshadri TR., Sood MS. et Vishwa P.(1968). Components of *Seseli sibiricum*. Constitution and synthesis of sibiricin, a new coumarin. *Tetrahedron* vol. 24; pp. 3247-3253.
13. Bach D., Mascré M. et Deysson G. (1979). *Cours De Botanique Générale*, Tome 2, Organisation Et Classification Des Plantes Vasculaires, SEDES, Paris.
14. Barnard DL., Xu ZQ., Stowell VD., Yuan H., Smee DF, Samy R., Sidwell RW., Nielsen MK., Sun L., Cao H., Li A., Quint C., Deignan J., Crabb J. et Flavin MT.

- (2002). Coumarins and pyranocoumarins, potential novel pharmacophores for inhibition of measles virus replication. *Antivir. Chem. Chemother.* 13 : 39-59.
15. Barrero A., Mar H. et Arteaga P. (1992). Sesquiterpenes and phenylpropanoids from *Seseli vayredanum*. *Phytochemistry*, 31, pp. 203-207.
16. Barrero A., Herrador MM. et Arteaga P. (1994). Sesquiterpene lactones and other constituents of *Seseli vayredanum*. *Phytochemistry*, 37, pp. 1351-1358.
17. Battandier J.A. (1910). - *Flore de l'Algérie : Supplément aux phanérogames*. Édité. P. Klincksieck (Paris) et Imprimerie agricole et commerciale (Alger).
18. Baytop T. (1999). *Türkiye'de Bitkilerle Tedavi. Therapy with Plants in Turkey (Past and Present)* (2nd ed). İstanbul; Nobel Medical House.
19. Baytop T. (1994). *Türkçe Bitki Adları Sözlüğü*, Atatürk Kültür, Dil ve Tarih Yüksek Kurumu, TDKY 3578, Ankara; TTK Basımevi.
20. Beaudeau J-L. et Durand G. (2011). « Biochimie médicale - Marqueurs actuels et perspectives (2^{ème} ed.) » ; MÉDECINE SCIENCES PUBLICATIONS / LAVOISIER.
21. Belaïch R. et Boujraf S. (2016). Facteurs inflammatoires et stress oxydant chez les hémodialysés : effets et stratégies thérapeutiques. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 10(1), pp.38-42.
22. Bellino A., Venturella P., Marino ML., Servettaz O., et Venturella G. (1986). Coumarins from *Seseli Bocconi*. *Phytochemistry*, 25, 1195-1199.
23. Bénard C. (2009). Etude de l'impact de la nutrition azotée et des conditions de culture sur le contenu en polyphénols chez la tomate. Thèse de Doctorat. Université de Nancy.
24. Booth NL., Dejan N., Richard B. et Stacie E. (2004). Confusion regarding anticoagulant coumarins in dietary supplements. *Clin. Pharmacol. Ther.* 76 : 511-516.
25. Boldi AM. (2004). *Current Opinion in Chemical Biology, Libraries from natural product-like scaffolds*, 281.
26. Boubekri Ch. (2014). Etude de l'activité antioxydant des polyphénols extraits de *Solanum melongena* par des techniques électrochimiques. Thèse de Doctorat. Université Mohamed khider de Biskra.
27. Bouhadjra K. (2011). Étude de l'effet des antioxydants naturels et de synthèse sur la stabilité oxydative de l'huile d'olive vierge, thèse pour l'obtention du diplôme de magister, Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou.
28. Boullard B. (2001). *Plantes médicinales du monde, réalités et croyances*, Editions ESTEM.

29. Boussetla A., Akkal S., Medjroubi K., Louaar S., Azouzi S., Djarri L., Zaabat N., Laouer H., Chosson E. et Seguin E. (2005). *Chemistry of Natural Compounds*, Flavonoid glycosides from *Ammoides pussila*, 41 (1), 547.
30. Boutiti A. (2010). Étude phytochimique de l'espèce *Globularia alypum* L., mémoire de Magister en sciences, Université de Constantine, 82 p.
31. Brandt K., Christensen LP., Hansen-Møller J., Hansen SL., Haraldsdóttir J., Jespersen L., Purup S., Kharazmi A., Barkholdt V., Frokiær H., Kobæk-Larsen M. (2004). Health promoting compounds in vegetables and fruits : A systematic approach for identifying plant components with impact on human health. *Trends Food Sci. Technol.* vol. 15; pp. 384–393.
32. Bravo L. (1998). Polyphenols : chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr. Rev.* 56(11):317-33.
33. Bruneton J. (1999). *Pharmacognosie, Phytochimie et plantes médicinales*, 3^{ème} édition, Tec et Doc, Paris.
34. Bruneton J. (2008). *Pharmacognosie, Phytochimie, Plante médicinales*. Lavoisier Technique & Documentation, 3^{ème} éd., Paris, pp. 1120.
35. Budic-Letoc I., Lovric., Pezo I. et Klujuzuric J.G. (2005).-Study of dynamics of polyphenol extraction during traditional and advanced maceration processes of the babic grape variety. *Food Technology and Biotechnology*. 43(1) : 47-53.
36. Buettner G.R. (1993). The pecking order of free radicals and antioxidants: lipid peroxidation, α -tocopherol, and ascorbate. *Archives of biochemistry and biophysics*, 300(2), 535-543.
37. Cermak R., Follmer U. et Wolfram S. (1998). Dietary flavonol quercetin induces chloride secretion in rat colon. *Am J Physiol.* 275: G1166–G1172.
38. Chang YH., Lee ST. et Lin WW. (2001). Effects of cannabinoids on LPS-stimulated inflammatory mediator release from macrophages: involvement of eicosanoids. *J. Cell. Biochem.* vol. 81; pp. 715–723.
39. Chaturvedi RV. et Tripathi SC. (1989). Fungitoxic, physicochemical and phytotoxic properties of essential oil of *Seseli indicum* W and A. *J Phytopathol.* 124:316-322.
40. Chen L., Na-Shun B-Y-E, Zhang J., Yu J. et Gu W-W. (2009). [Effect of juglone on the ultrastructure of human liver cancer BEL-7402 cells]. *Nan Fang Yi Ke Da Xue Bao.* 29(6):1208-11.

41. Chun J., Tosun A. et Kim YS.(2016). Anti-inflammatory effect of corymbocoumarin from *Seseli gummiferum subsp. corymbosum* through suppression of NF- κ B signaling pathway and induction of HO-1 expression in LPS-stimulated RAW 264.7 cells. *Inter Immunopharmacol.*31:207-215.
42. Clardy J. et Walsh C. (2004). Nature, Lesson from *natural molecules*, 432, 729.
43. Crépy MN.(2006).Dermatoses professionnelles aux végétaux. *Méd Trav.*105:77-90.
44. Cronquist A.(1981).*An integrated system of classification of flowering plants*, Columbia University press, New York.
45. Cuendet M.(1999). Recherche de nouveaux composés capteurs de radicaux libres et antioxydants à partir d'une plante d'indonésie, *fagraea blumel* (L loganiaceae) et de trois plantes d'altitude, *Bartsia alpina* (Scrophlariaceae), *Loiseleuria procumbens* (Ericaceae) et *Campanula barbata* (Campanulaceae), Thèse de doctorat. Faculté des sciences de l'université de Lausanne. p. 24.
46. Daglia M.(2012).-Polyphenols as antimicrobial agents. *Current Opinion in Biotechnology.* 23(2) : 174-181.
47. D'Alessandro L.G., Dimitrov K., Vauchel P. et Nnikov I.(2014).-Kinetics of ultrasound assisted extraction of anthocyanins from *Aronia melanocarpa* (black choke berry) wastes. *Chemical engineering research and design.* 92 : 1818–1826.
48. Davis P.H., Mill R.R. et Tan K. (1988). *Flora of Turkey and the East Aegean Islands*, Suppl.1. Edinburgh University Press.
49. Deby C. et Goutier R. (1990). New perspectives on the biochemistry of superoxide anion and the efficiency of superoxide dismutases. *Biochemical Pharmacology*, 39(3), pp.399-405.
50. Debydupont G., Deby C. et Lamy M. (2002). Données actuelles sur la toxicité de l'oxygène : Current data on the toxicity of oxygen. *Réanimation*, 11(1), pp.28-39.
51. Delattre J., Beaudoux J. et Bonnefont-Rousselot D. (2005). *Radicaux libres et stress oxydant*. 1st ed. Paris: Éditions Tec & doc.
52. Dixit V ., Chaturvedi RV.et Tripathi SC. (1992). Evaluation of some essential oils against Pulse Beetle (*Callosobruchus chinensis*). *Natl Acad Sci Lett.* 15:255-257.
53. Dogan H. et Duman NM. (2011). Pollen morphology of the genus *Seseli* L. (Umbelliferae) in Turkey, *Turk. J. Bot.* 35, 175-182.
54. Doneanu C. et Anitescu G. (1998). *J. Supercrit. Fluids*, Supercritical carbon dioxide extraction of *Angelica archangelica* L. root oil, (12), 59-67.

55. Douglass J., Dhimi D., Bulpitt M., Lindley IJ., Shute J. et Church MK. (1996). Intradermal challenge with interleukin-8 causes tissue oedema and neutrophil accumulation in atopic and non-atopic human subjects. *Clin. Ex. Allergy* vol. 26; pp. 1371-1379.
56. Egan D., O'Kennedy R., Moran E., Cox D., Prosser E. et Thornes D., (1990). The pharmacology, metabolism, analysis, and applications of coumarin and coumarin-related compounds. Marcel Dekker inc. pp. 504-529.
57. Escribano-Bailon et Santos-Buelg.(2003).-Methods in polyphenol analysis. Royal Society of Chemistry. Cambridge. 383p.
58. Fabre G., Bayach I., Berka K., Palonciová M., Starok M. et Rossi C.(2015). Synergism of antioxidant action of vitamins E, C and quercetin is related to formation of molecular associations in biomembranes. *Chem Commun.* 51(36):77136.
59. Favier A.(2003). Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique*, pp.108-115.
60. Filippis B., Ammazalorso M., Fantacuzzi M., Giampietro L. et Maccallin R.(2017). Anticancer activity of stilbene-based derivatives, *Journal of Chime Medicine*.
61. Gallily R. Breuer A. et Mechoulam R. (2000). 2-Arachidonylglycerol, an endogenous cannabinoid, inhibits tumor necrosis factor- α production in murine macrophages, and in mice. *Eur. J. Pharmacol.* vol. 406; pp. 5-7.
62. Ganesan K. et Xu B.(2017). A critical review on polyphenols and health benefits of black soybeans. *nutrients*.pp.1-17.
63. Garcia-Jimenez N., Perez-Alonso MJ. et Velasco-Negueruela A. (2000). Chemical composition of fennel oil, *Foeniculum vulgare* Miller. from Spain, *Journal of Essential Oil Research*, 12(2), 159-162.
64. Gardes-Albert M., Bonnefont-Rousselot D., Abedinzadeh Z. et Jore D. (2003). Espèces réactives de l'oxygène : Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? *L'actualité chimique*, n°277-278, pp.57- 64.
65. Guillouty A.(2016) .Plantes médicinales et antioxydants, Thèse Docteur, Université Toulouse III Paul Sabatier.
66. Hagerman AE. (1988). Extraction of tannin from fresh and preserved leaves. *J Chem Ecol.* 14(2):453-61.
67. Halliwell B. et Gutteridge JMC.(1989). *Free Radicals in Biology and Medicine*. Oxford; Clarendon Press.

68. Hamel T. et Boulemtafes A. (2017). -Floristic diversity of the cap de Garde (North–East Algeria). *International Journal of Biosciences*, 10(6) : 131–149.
69. Hanhineva K., Torronen R., Bondia-Pons I., Pekkinen J., Kolehmainen M., Mykknen H. et Poutanen H. (2010). Impact of dietary polyphénols on carbohydrate metabolism, *Int. J. Mol. Sci.* 11 : 1365-1402.
70. Harborne JB. (1989). General procedures and measurement of total phenolics. *In* : Harborne JB. *Plant phenolics*. Academic Press, Londres, 1-28.
71. Harkati B. (2011). Valorisation et identification structurale des principes actifs de la plante de la famille Asteraceae, *Scorzonera undulata*, thèse de doctorat Université Mentouri Constantine.
72. Hartman T. (2007). From waste products to ecochemicals, Fifty years research of plant secondary metabolism. *Phytochemistry*. 68:2831-2846.
73. Haslam E. (1993). Polyphenol complexation. *In* : « Polyphenolic phenomena ». Ed. Scalbert A. *INRA* (Paris). Chap. 2: 23–31.
74. Hausen BM., Bröhan J., König WA., Faasch H., Hahn H. et Bruhn G. (1987). Allergic and irritant contact dermatitis from faltarinol and didehydrofaltarinol in common ivy (*Hedera helix* L.). *Contact Dermatitis* vol. 17; pp. 1–9.
75. Hemwimon S., Pavasant P. et Shotipruk A. (2007). -Microwave-assisted extraction of antioxidative anthraquinones from roots of *Morinda citrifolia*. *Séparation and Purification Technology*. 54 : 44-50.
76. Hendrich BA. (2006). Flavonoid-membrane interactions: possible consequences for biological effects of some polyphenolic compounds. *Acta Pharmacologica Sinica*. 27(1): 27– 40.
77. Hermes-Lima M. (2005). Oxygen in biology and biochemistry: role of free radicals. *In*: *Functional Metabolism: Regulation and Adaptation*. Eds, Wiley-Liss (Hoboken), pp: 319-368.
78. Hu CQ., Chang JJ. et Lee KH. (1990). Antitumor agents, 115. Seselidiol, a new cytotoxic polyacetylene from *Seseli mairei*. *Journal of Natural Products* vol. 53; pp. 932-935.
79. Hui-YT., Chi-Tang H., Yu-Kuo C. (2017). Biological actions and molecular effects of resveratrol, pterostilbene, and 3'-hydroxypterostilbene. *Journal of food and drug analysis*. 34-47.
80. Hurtado-Gaitán E., Sellés-Marchart S., Martínez-Márquez A. et Antonio SH. (2017). A focused multiple reaction monitoring (MRM) quantitative method for bioactive

grapevine stilbenes by ultra-high-performance liquid chromatography coupled to triple-quadrupole mass spectrometry (UHPLC-QqQ).

81. Jie Y., Xiaojuan B., Bing Y. et Daiwen C. (2016). Isoflavones : anti-inflammatory benefit and possible caveats. *Nutrients journal*. 1-16.
82. Johnson F. et Giulivi C. (2005). Superoxide dismutases and their impact upon human health. *Molecular Aspects of Medicine*, 26(4-5), pp.340-352.
83. Iserin P., Masson M., Rrestellini JP., Ybert E., De Laage De Meux A., Moulard F., Zha E., De La Roque R., De LA., Roque O., Vican P., Deelesalle –Feat T., Biaujeaud M., Ringuet J., Bloth J., et Botrel A. (2001). *Larousse des plantes médicinales : identification, préparation, soins*. 2^{ème} édition de VUEF, Hong Kong: 335.
84. Khan S., Shehzad O., Jin Lee K., Tosun A. et Kim YS. (2014). Anti-inflammatory properties of samidin from *Seseli resinosum* through suppression of NF- κ B and AP-1-mediated-genes in LPS-stimulated RAW 264.7 cells *Arch. Pharm. Res.* 37:1496–1503.
85. Khireddine H. (2014). *Comprimés des poudres de dattes comme support universel des principes actifs de quelques plantes médicinales d'Algérie*. Mémoire de magister. Université M'hamed Bougera de Boumerdes.
86. Kim M-B, Park J-S et Lim S-B. (2010). Antioxidant activity and cell toxicity of pressurized liquid extracts from 20 selected plant species in Jeju, Korea. *Food Chim.* 122:546-552.
87. Koehn FE. et Carter GT. (2005). *Nature Review Drug Discovery, The evolving role of natural products in drug discovery*, 4,206.
88. Kohda F., Koga T., Uchi H., Urabe K. et Furue M. (2002). Histamine-induced IL-6 and IL-8 production are differentially modulated by IFN-gamma and IL-4 in human keratinocytes. *J. Dermatol. Sci.* vol. 28; pp. 34–41.
89. Korkina L., Kostyuk V., De Luca C. et Pastore S. (2011). Plant phenylpropanoids as emerging anti-inflammatory agents. *Mini Rev Med Chem.* 11(10):823-35.
90. Kostova I. (2005). Synthetic and natural coumarins as cytotoxic agents, *curr. Med. Chem.-Anticancer agents.* 5 : 29-46.
91. Kostova I., Raleva S., Genova P. et Argirova R. (2006). Structure-Activity relationships of synthetic coumarins as HIV-1 inhibitors. *Bioinorg. Chem. Appl.* 68274 : 1-9.
92. Krishnaiah D., Sarbetly R. et Nthyanand R. (2011). A review of antioxidant potential of medicinal plant species. *Food Bioprod Process* B9:217-233.
93. Kühnau J. (1976). -The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition, *World Rev. Nutr. Diet.* 24 : 117-191.

94. Küpeli E., Tosun A. et Yeşilada E.(2006).Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Seseli* L. espèces (Umbelliferae) growing in Turkey.J Ethnopharmacol. 104:310-314.
- 95.Lacy A. et O’Kennedy R. (2004). *Current Pharmaceutical Design*, Studies on Coumarins and Coumarin-Related Compounds to Determine their Therapeutic Role in the Treatment of Cancer, 3797.
- 96.Larsen PK., Nielsen BE.et Lemmich J.(1969). Constituents of Umbelliferous plants. XII. The absolute configuration of Falcarinol, an acetylenic compound from the roots of *Seseli gummiferum* Pall. Acta Chem Scand. vol. 23 No. 7; pp. 2552-2554.
- 97.Lee SE., Hwang HJ., Ha J-S, Jeong H-J et Kim JH. (2003). Screening medicinal plant extracts for antioxidant activity. Life Sci.73:167-179.
98. Lehuchucher-Michel MP., Lesgards JF., Delubac O., Stocker P., Durand P. et Prost M.(2001).Stress oxydant et pathologies humaines: Bilan et perspectives préventives. La Presse médicale, vol. 30, no21, pp. 1076-1081.
- 99.Leonti M., Casu L., Raduner S., Cottiglia F., Floris C., Altmann KH., et Gertsch J. (2010). Falcarinol is a covalent cannabinoid CB1 receptor antagonist and induces pro-allergic effects in skin. Biochemical Pharmacology vol. 79; pp. 1815–1826.
100. Leverve X. (2009). Stress oxydant et antioxydants ? Cahiers de Nutrition et de Diététique, 44(5), pp.219-224.
101. Levrault S. (1827). Dictionnaire des sciences naturels. vol 49, P.46.
102. Loret V. (1892). *La Flore Pharaonique d'après Les Documents Hiéroglyphiques Et Les Spécimens découverts dans les tombes*, Edition Ernest le Roux, Paris.
- 103.Maccarrone M., Di Rienzo M., Battista N., Gasperi V., Guerrieri P. et Rossi A. (2003).The endocannabinoid system in human keratinocytes. Evidence that anandamide inhibits epidermal differentiation through CB1 receptor-dependent inhibition of protein kinase C, activation protein-1, and transglutaminase. J. Biol. Chem. vol. 278; pp. 33896–33903.
104. Macheix JJ.et Fleuriet A. (1990). *Fruit phenolics*. CRC Press, Boca Raton.
105. Macheix J., Fleuriet A. et Jay-Allemand C.(2005).Les composés phénoliques végétaux, un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Presses polytechniques et universitaires romandes, Lausanne, pp. 192.
106. Maiani G., Periago Castón MJ., Catasta G., Toti E., Cambrodón IG., Bysted A., Granado-Lorencio F., Olmedilla-Alonso B., Knuthsen P.,Valoti, M., et Böhm V. (2009). Carotenoids : actual knowledge on food sources, intakes, stability and

- bioavailability and their protective role in humans. *Molecular nutrition and food research*, 53, S194-S218.
- 107.** Martin S. et Andriantsitohaina R. (2002). Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Ann cardiologie*. 51 : 304-315.
- 108.** Matejić JS., Džamić AM., Mihajilov-Krstev T., Randelović VN., Krivošej ZĐ. et Marin PD.(2012). Total phenolic content, flavonoid concentration, antioxidant and antimicrobial activity of methanol extracts from three *Seseli* L. Taxa, *Cent. Eur. J. Biol.* 7, 1116-1122.
- 109.** Matsubara M., Tamura T., Ohmori K. et Hasegawa K. (2005). Histamine H¹ receptor antagonist blocks histamine-induced proinflammatory cytokine production through inhibition of Ca²⁺-dependent protein kinase C, Raf/MEK/ERK and IKK/ I kappa B/NF-kappa B signal cascades. *Biochem. Pharmacol.* vol. 69; pp. 433–449.
- 110.** Merghem R.(2009) *Eléments de biochimie végétale*, Edition bahaeddine.107-133.
- 111.** Mérillon JM., Fauconneau B., Teguo PW., Barrier L., Vercauteren J. et Huguet F. (1997). Antioxidant activity of the stilbene astringin, newly extracted from *Vitis vinifera* cell cultures. *Clin Chem.*43(6 Pt 1):1092-3.
- 112.** Middleton E., Kandaswami C. et Theoharides TC. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol. Rev.* 52: 673-839.
- 113.** Moheb A., Ibrahim RK., Roy R., Sarhan F.(2011). Changes in wheat leaf phenolome in response to cold acclimation. *Phytochemistry.*72 : 2294- 2307.
- 114.** Moure A., Cruz M ., Franco D., Manuel Dominguez J., Sineiro J., Dominguez H., Nunez M. J. et Carlosparajo J.(2001).-Natural antioxidants from residual sources. *Food Chemistry.* 72(2) : 145-171.
- 115.** Muraina IA., Suliman MM. et Eloff JN. (2009).Can MTT be used to quantify the antioxidant activity of plant extracts? *Phytomedicine.* 16:665-668.
- 116.** Murdoch SR. et Dempster J. (2000). Allergic contact dermatitis from carrot. *Contact Dermatitis* vol. 42; pp. 236.
- 117.** Murray RDH., Méndez J. et Brown SA. (1982). *The natural coumarins : occurrence, chemistry and biochemistry*, John Wiley & Sons.702 p.
- 118.** Newman DJ. et Cragg GM. (2012). *Journal of Natural Products, Natural products as sources of new drugs over the period 1981 to 2010*, 75, 311.

119. Ng TB., Liu F. et Wang ZT. (2000). Antioxidative activity of natural products from plants Life Sci.709-723.
120. Nikolić V.(1975).*Seseli* L. In: The Flora of FR Serbia, ed. M. Josifović, SANU (Belgrade), pp. 241-249.
121. Olas B.(2018).Berry phenolic Antioxidant-implications for human health? Front Pharmacol.9 :78.
122. Olle M. et Bender I.(2010). *Agron. Res.*, The content of oils in umbelliferous crops and its formation, (8), (Special Issue III), 687–696.
123. Pace-Asciak CR., Hahn S., Diamandis EP., Soleas G., Goldberg DM.(1995).The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis: implications for protection against coronary heart disease. Clin. Chim. Acta. Int. J. Clin Chem. 235(2):207-19.
124. Pastore S., Mascia F., Mariotti F., Dattilo C. Mariani V. et Girolomoni G. (2005). ERK1/2 regulates epidermal chemokine expression and skin inflammation. J. Immunol. vol. 174; pp. 5047–5056.
125. Pereira TM., Franco DP., Vitorio F. et Kimmerie AE. (2018). Coumarin compounds in medicinal chemistry :some important examples from the last years .Curr Top Med Chim.18:124-148.
126. Pierre A. et Joseph D.(1844).Dictionnaire classique des sciences naturelles, 9vol, Pp.655.
127. Pignatti S.(1982). (reprint 1997). -*Flora d'Italia*. Édité. Edagri-cole, Bologna, 4 vol.
128. Pimenov MG. et Leonov MV.(1993).The genera of the Umbelliferae : A nomenclator. Royal Botanic Gardens: Kew.
129. Pincemail J., Lecomte J., Collart E., Castiaux JP. et Defraigne JO. (2003). Stress oxydant, antioxydants et exercice physique. MEDECINE INTERNE. 6 (5) : 1–3.
130. Pinelo M., Laurie VF. et Waterhouse AL.(2006-A). Simple method to separate red wine non polymeric and polymeric phénols by solid-phase extraction. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 54 : 2839-2844.
131. Poux M., Cognet P. et Gourdon C. (2010).-Génie des procédés durables, du concept à la concrétisation industrielle. L'usine nouvelle, Dunod, Paris.
132. Quézel P. et Santa S. (1963). *Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales* ; Editions du Centre National de la Recherche Scientifique : Paris.

133. Radford EA., Catullo G. et De Montmollin B. (2011). Zones importantes pour les plantes en Méditerranée méridionale et orientale, VICN, Planta life, Gland, Suisse et Malaga, Espagne.
134. Reinisalo M., Kårlund A., Koskela A., Kaarniranta K. et Karjalainen RO. (2015). Molecular mechanisms of defence against oxidative stress and aging-related diseases. *oxidative medicine and cellular longevity*. 1-24.
135. Richter G. (1993). Métabolisme des Végétaux physiologie et biochimie, Presses Polytechniques et Universitaires Romandes, p326-327.
136. Rochette L. (2008). Stress oxydant et sepsis. *Réanimation*, 17(6), pp.1-4.
137. Rouxel T. (1989). Les phytoalexines et leur intervention dans la résistance hypersensible aux champignons phytopathogènes. *Agronomie*. 9 : 529-545.
138. Sarker SD., Nahar L., Rahman MN., Siakalima M. et Kumarasamy Y. (2005) Bioactivity of Umbelliprenin, the major component found in the seeds of *Angelica sylvestris*, *Ars Pharm.* 46 : 35-41.
139. Sartori-Thiel A. (2003).-Activités anti-microbiennes d'extraits végétaux enrichis en polyphénols. Thèse de doctorat en Sciences et agronomie. Chimie, Avignon . 177p.
140. Savina AA., Perel'son ME., Ban'kovskii AI. et Nikonov GK. (1970). The structure of seselin : A new chromone from the roots of *Seseli sessilifolium*. *Chemistry of Natural Compounds* vol. 6; pp. 419-422.
141. Scherer R. et Godoy HT. (2009). Antioxidant activity index (AAI) by the 2, 2-diphenyl-1-picrylhydrazyl method. *Food Chem.* 112: 654-658.
142. Shahidi F., Yeo J., Bioactivities of phenolic by focusing on suppression of chronic diseases : a review ; *Int J Mol Sci.* 2018;25:19;1573.
143. Singh IP., Bharate BS., Bhutani KK. (2005). Anti-HIV natural products. *Curr. sci.* 89 : 269-290.
144. Sofowara A. (2010). *Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique*, Edition KARTHALA.
145. Spichiger RE.; Savolainen VV.; Figeat M.; Jeanmonod D. (2004). *Botanique systématique des plantes à fleurs*, 3^{ème} éd., Presses polytechnique et universitaires romandes, Lausanne.
146. Spigno G. et De Faveri DM. (2007).-Antioxidants from grape stalks and marc: influence of extraction procedure on yield, purity and antioxidant power of the extracts. *Journal of Food Engineering.* 78 : 793-801.

147. Smaili T., Zellagui A. (2015). Étude des huiles essentielles, les composés phénolique et l'activité biologiques dans certaine espèces de famille Apiacées (Umbelliferae). thèse doctorat . Université Larbi Ben M'hidi Oum El Bouaghi. Algérie .
148. Spino C., Dodier M. et Sotheeswara S. (1998). Anti-HIV coumarins from *Calophyllum* seedoil. Bioorg. Med. Chem. Lett. 8 : 3474-3478.
149. Stojkovic S., Petrovic S., Kukic J., Dzamic A., Ristic M., Milenkovic M., Glamoclija J., Sokovic M. et Stojkovic D. (2009). Chemical composition and antimicrobial and antioxidant activity of *Seseli rigidum* flower essential oil. Chem Nat Compd. 45:253-256.
150. Syed M., Chaudhary FM. et Bhatti MK. (1989). Antimicrobial activity of the essential oils of the Umbelliferae family. Part VIII. *Seseli libanotis*, *Ligusticum stewartii*, and *Pycnocycla aucheriana* oils. Pak J Sci Ind Res. 32:316-319.
151. Tabanca N., Demirci B., Ozek T., Kirimer N., Baser KHC., Bedir E., Khan IA. et Wedge DE. (2006). Gas Chromatographic–Mass Spectrometric Analysis of Essential Oils from *Pimpinella* Species Gathered from Central and Northern Turkey. J Chromatogr. A. 1117 (2): 194-205.
152. Takashi M. et Yoshikura M. (1964). Studies on the components of *Panax ginseng* C. A. Meyer. 3. On the ethereal extract of ginseng radix alba. On the structure of a new acetylene derivative “panaxynol”. Yakugaku Zasshi vol. 84; pp. 757–759.
153. Tandan SK., Chandra S., Tripathi HC. et Lal J. (1990). Pharmacological actions of seselin, a coumarin from *Seseli indicum* seeds. Fitoterapia. 61:360-363.
154. Théron P. (2003). Le sélénium : Un oligo-élément essentiel pour la santé humaine. Cahiers de Nutrition et de Diététique, 38 (4), p. 250-256.
155. Thomas D. (2016). Les antioxydants de nos jours : définition et applications. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie, Université de Limoges, p29-174.
156. Tim C. et Lamb JA. (2005). Antimicrobial activity of flavonoids. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 26: 343–356.
157. Torres FC., Brucker N., Andrade SF., Kawano DF., Garcia SC., Poser GL. et Eifler-Lima VL. (2014). New insights into the antioxidant activity of coumarins Curr Top Med Chem. 14:2600-2623.
158. Tosun A. (2006). Occurrence of coumarins in *Seseli hartvigii* growing in Turkey. Chem Nat Compd. 42:608-609.
159. Tosun A. et Özkal N. (2003). Ankara Ecz. Fack. Derg. vol. 32 No. 4; pp. 269-284.

160. Tosun A., Baba M. et Okuyama T. (2007). Coumarins from *Seseli hartvigii* roots. Natural Product Communications vol. 2; pp. 653-658.
161. Tosun A., Özkal N. et Yıldız S. (2004). Antimicrobial activity screening of some *Seseli* L. species growing in Turkey. Ankara Ecz Fak Derg.33:151-155.
162. Tosun A. Özkal N., Baba M. et Okuyama T. (2005). Pyranocoumarins from *Seseli gummiferum subsp. corymbosum* growing in Turkey. Turk J Chem.29:327-334.
163. Tosun A., Baba M., Kodama T., Nakanishi H. et Okuyama T. (2005). The composition of essential oils of *Seseli* species growing in Turkey. Nat Med 59:85-90.
164. Tosun A. , Baba M. , Bahadır Ö. et Okuyama T.(2006). Coumarins isolated from the roots of *Seseli resinosum* in Turkey. Pharm Biol.44:528-533.
165. Tosun A., Doğan E., Duman H., Kürkçüoğlu M. et Başer KHC.(2006). Essential oil composition of the fruits of *Seseli resinosum* Freyn et Sint. and *Seseli tortuosum* L. growing in Turkey. J Essent Oil Res.18:57-59.
166. Tosun A., Kürkçüoğlu M., Doğan E., Duman H. et Başer KHC. (2006). Essential oil composition of *Seseli petraeum* M. Bieb. and *Seseli andronakii* Woron. growing in Turkey. Flavour Fragrance J. 21:257-259.
167. Tosun A., Akkol EK. et Yeşilada E.(2009). Anti-inflammatory and antinociceptive activities of *Seseli* L. species (Apiaceae) growing in Turkey. Z Natur Forsch C. 64:56-62.
168. Tsao R.(2010).-Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*. 2:1231-1246.
169. Urquiaga INES. et Leighton FEDE.(2000). Plant Polyphenol Antioxidants and Oxidative Stress. *Biol. Res*.33: 55-64.
170. Ventris M. et Chadwick J. (1973). *Documents in Mycenaean Greek*, Cambridge.
171. Vermerris W. et Nicholson R.(2006). Phenolic compound biochemistry, Springer, Dordrecht, ISBN.1001-4020-5163-8.
172. Vučković I., Trajković V., Macura S., Tesević V., Janačković P. et Milosavljević S. (2007). A novel cytotoxic lignan from *Seseli annum* L. Phytotherapy Research 21; pp. 790-792.
173. Wainsten J. (2009). Le Larousse Médical. Paris : Larousse.
174. Widelski J., Melliou E., Fokialakis N., Magiatis P., Glowniak K. et Chino I. (2005). Coumarins from the Fruits of *Seseli deventyense*. Journal of natural product, 68, 1637-1641.

- 175.** Wood J.,Robertson R. et Shaw A., Velmure S. (1974). *A Student's Atlas of Flowering Plants: Some Dicotyledons of Eastern North America, Harper &Row, NewYork.*
- 176.**Wong SP., Leong LP. et Koh JHW.(2006). Antioxidant activity of aqueous extracts of selected plant Food Chim.9:775-783.
- 177.**Young JF., Duthie SJ. et Milne L. Christensen LP. Duthie GG. et Bestwick CS. (2007). Biphasic effect of falcarinol on caco-2 cell proliferation, DNA damage, and apoptosis. J. Agric. Food Chem. vol. 55; pp. 618–623.
- 178.**Zekri N. (2017). Étude phytochimique et Activités Biologiques des Huiles Essentielles et des Extraits des *M. pulegium* L. *M. suaveolens* (Ehrh.) et *M. spicata* (L.) du Moyen-Atlas Marocain. Thèse de Doctorat en chimie de l'environnement, Université Mohammed v Faculté des sciences Robot, p9.
- 179.**Zhu JJ. et Jiang JG. (2018).Pharmacological and nutritional effects of Natural coumarins and their structure-activity relationships. Mol Nutr Food Res. 11;e1701073.
- 180.** Clémentine P.(2014). Rôle du stress oxydant au niveau hépatique et rénal dans la toxicité de l'uranium après exposition chronique. Thèse Doctorat .Université Paris-Sud 11. France.

www.atlantides.it.

www.sardegnaambiente.it.

Abstract

As part of valuation plant resources Algerian is a family Apiaceae of the most important factions of plant distinct known compounds bio-effective. *Seseli praecox* L. espèce végétarienne située dans le Nord-Est de la péninsule Edough (Annaba). Les études phytochimiques précédentes sur les espèces de ce genre *Seseli* ont démontré la présence de produits en grande quantité de coumarone, sesquiterpènes, phénylpropaïdes, Lignans et polyacétylènes etc qui sont utilisés dans la plupart des critiques. En effet, ces études suggèrent que ce genre est cité par de nombreuses études pour le traitement de la dysurie, de l'asthme et de la toux chronique. Comparer cette espèce de notre pays avec les espèces (trouvées en Sardaigne) a montré l'existence de coumarones linéaires (psoralène, phelloptérine, imperatorine, bergaptène, marmésine) et polyacétylènes tels que falcariinol et falcariindiol. Nous avons constaté que falcariinol, bien connu pour ses propriétés allergéniques, cytotoxiques, antifongiques ainsi que bactéricides et pro-allergéniques. De notre pays et nous savons que ce genre *Seseli* contenant des composés phénoliques se compose principalement de coumarones qui ont une efficacité claire en tant qu'antioxydants et que cela a été démontré en Turquie pour la première fois l'utilisation de certains dans l'est de l'Anatolie (dans les salades) est correcte leur capacité antioxydante et que cela a été démontré en Turquie pour la première fois l'utilisation de certains dans l'est de l'Anatolie (dans les salades) est correcte leur capacité antioxydante naturels plusieurs et aussi l'activité biologique. Grâce à ces études on peut dire que le *Seseli praecox* L. contient une coumarone qui est la source d'antioxydants mais qu'il faut être prudent. Cette hypothèse relative n'est que relative et doit être soumise à des travaux de laboratoire.

Key words : Apiaceae, *Seseli praecox* L., Phenolic compounds, Coumarone, Antioxydant.

المخلص

في إطار تقييم الموارد النباتية الجزائرية تعتبر عائلة الخيميات من أهم الفصائل النباتية المتميزة والمعروفة بمركبتها الحيوية الفعالة. *Seseli praecox* L. نوع نباتي يتوطن بالشمال الشرقي لبلادنا من شبه الجزيرة Edough (عنايه). أظهرت الدراسات الفيتوكيميائية السابقة لأنواع من الجنس *Seseli* وجود إنتاج كبير من الكومارينات و phénylpropaïdes ، polyacétylènes ، lignanes. sesquiterpènes... الخ التي يتم استخدامها في العديد من المجالات الحيوية. كما تشير الدراسات انه تم الاستشهاد به في العديد من الدراسات دلالة عليه لعلاج عسر البول و الصفير و السعال. تم مقارنة هذا النوع المتواجد ببلادنا مع (تم العثور في سردينيا) *Seseli praecox* (Gamisans) اظهر هذا الأخير وجود الفيتوكومارينات الخطية (bergaptène, phelloptérine) falcariinol و falcariindiol. الفركرينول المعروف بمسببات الحساسية و السامة للخلايا يعمل كمضاد للبكتريا ، مضاد للفطريات و مضاد للحساسية. ومن المعروف أن فصيلة *Seseli* تحتوي على المركبات الفينولية تتكون بشكل رئيسي من الكومارينات التي لها فعالية واضحة في مضادات الأكسدة و هو ما تم إثباته في تركيا لأول مرة إن استخدام بعض الأنواع من هذا الجنس في شرق الأناضول في (السلطة) صحيح نظرا لقدرتها المضادة للأكسدة ومن خلال هذه الدراسات يمكن القول أن *Seseli praecox* L. يحتوي على الكومارينات التي هي مصدر مضادات الأكسدة والعديد من الأنشطة البيولوجية لكن تبقى هذه الفرضية نسبية ما لم تخضع للعمل المخبري .

الكلمات المفتاحية : الخيميات ، *Seseli praecox* L. ، المركبات الفينولية ، الكومارينات ، مضادات الأكسدة.