

République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et la recherche scientifique

Université 8 Mai 1945

-Guelma-

Faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers

Département de Biologie



MEMOIRE DE MASTER

Spécialité : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Option : immunologie approfondie

Thème

Les polyphénols et l'immunité

Présentée par :

Kouadri Rabiaa

Badraoui Nassira

Membres de jury :

Président : M^{me} DJEBIR .S.

M.A.A Université 08 MAI 45 de Guelma

Examinatrice : M^{me} ABDAWI.W.

M.A.A. Université 08 MAI 45 de Guelma

Encadreur : M^{me} BUOSSENANE.H.

M.A.A. Université 08 MAI 45 de Guelma

Juin2015

République Algérienne démocratique et populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et la recherche scientifique

Université 8 Mai 1945

-Guelma-

Faculté des sciences de la nature et de la vie et sciences de la terre et de l'univers

Département de Biologie



MEMOIRE DE MASTER

Spécialité : Biologie Moléculaire et Cellulaire

Option : immunologie approfondie

Thème

Les polyphénols et l'immunité

Présentée par :

Kouadri Rabiaa

Badraoui Nassira

Membres de jury :

Président : M^{me} DJEBIR .S.

M.A.A Université 08 MAI 45 de Guelma

Examinatrice : M^{me} ABDAWI.W.

M.A.A. Université 08 MAI 45 de Guelma

Encadreur : M^{me} BUOSSENANE.H.

M.A.A. Université 08 MAI 45 de Guelma

Juin2015

Dédicace

Avec l'aide de Dieu, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

A mes Chères parents qui étaient toujours là pour m'écouter, me soutenir, me reconforter et m'encourager dans les moments de doute ,qu'ils trouvent ici ma plus profonde gratitudeTous les mots ne suffiraient pas...

A mes frères : HICHAM, Rodwane, Abd Malek, Ayoub.

A ma sœur : Hinda

A mes chères amies : Rabiaa, Nadjwa, Houda, Razika, Amel, Sara, Souhyla, Asya, Fouzia, alakri

A toutes mes collègues et mes amis qui constituent une bonne image existence.

A mes tantes et mes oncles

A toutes la famille BADRAOUI et KARKI

Nassira

Dédicace

Avec l'aide de Dieu, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

A mon père Salah, ma mère Aicha qui ma donner, après dieu, la confiance et l'orientation pour que je réussisse ma vie.

A mes frère : Aziz, Mohayddine, Boudjema

A mes sœurs : Fatiha, Halima, louiza, khaira

A mes oncles: Mohamed, Rabah, Fatah

A toutes mes tantes

A mes Amies : Nassira, Fouzia, Nadjwa, Houda, Razika, Amel, Sara, Souhyla, Asya, alakri

A toute ma famille

Rabiaa

Remerciement

*Nous tenons à remercier en premier lieu e bon **Dieu** de nous avoir donné la force et le courage pour terminer ce travail.*

*Nous remercions en particulier **Madame BOUSSENANE Hanane Nadia** qui a accepté de nous encadrer, diriger et conseiller avec patience durant toute la période de la réalisation de ce travail.*

*Notre gratitude aux membres de jury **M^{me} DJEBIR S** la présidente et **M^{me} Abdaoui W** examinatrice qui nous ont fait l'honneur de juger ce travail.*

Nous remercions chaleureusement tous les membres de département de biologie à l'université de Guelma.

Nous exprimons également notre gratitude à tous les professeurs et tous les professeurs et enseignants qui ont collaboré à nos formations durant notre cycle primaire et universitaire.

Sans omettre bien sûr de remercier profondément tous nos amis et tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation du présent travail.

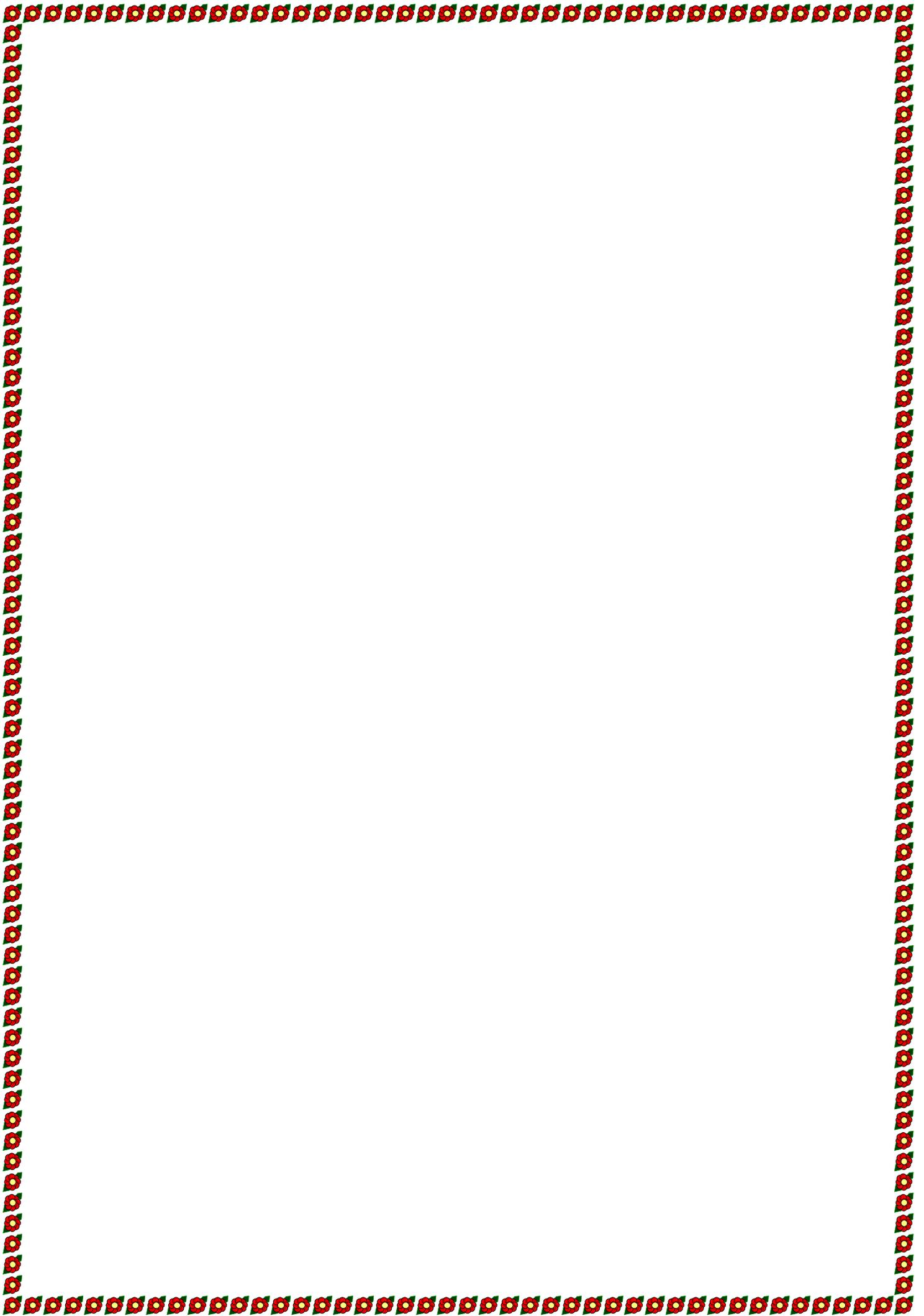


Table de matière

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....

Chapitre I : Les polyphénols

I.1. Historique	3
I.2. Définition	3
I.3. Biosynthèse des polyphénols.....	4
I.3.1. La voie de shikimate	4
I.3.2. La voie de phénylpropanoïde	5
I.4. principales classes des composés phénoliques	6
I.4.1. Les acides phénoliques simples	6
I.4.1.1. Les acides hydroxybenzoïques	6
I.4.1.2. Les acides hydroxycinnamiques	7
I.4.2. Les coumarines	8
I.4.2.1. Les coumarines simples.....	8
I.4.2.2. Furanocoumarines.....	8
I.4.2.3. Pyranocoumarines.....	9
I.4.2.4. Dicoumarines.....	9
I.4.3. Les stilbènes	9
I.4.4. Les flavonoïdes.....	10

I.4.5. Les tanins.....	12
I.4.5.1. Les tanins hydrolysables.....	12
I.4.5.2. Les tanins condensés.....	12
I.4.6. Lignine	13
I.4.7. Lignane.....	14
I.5. Distribution des polyphénols dans les plantes médicinales	14
I.6. Méthodes d'extraction et de dosage des composés phénolique	16
I.6.1. L'extraction des composés phénoliques.....	16
I.6.1.1. L'extraction à partir des racines.....	16
I.6.1.2. L'extraction à partir des fruits, tiges, feuilles.....	16
I.6.1.3. L'extraction à partir de la fleur	16
I.6.2. Dosage du composé phénolique	16
I.6.2.1. Dosage des flavonoïdes	17
I.6.2.2. Dosage des tanins.....	17
I.6.3. Méthode et techniques de purification.....	17
I.6.3.1. Technique chromatographie	17
I.7. Effets biologiques des polyphénols	18
I.7.1. Activité anticancéreuse.....	18
I.7.2. Polyphénols et les maladies cardiovasculaires.....	19
I.7.3. Polyphénols et inflammation	20
I.7.4. Action gastro-protectrice des polyphénols	20
I.7.5. Polyphénols et les maladies hormono-dépendantes	20
I.7.6. Polyphénols et les maladies neurodégénératives	21

Chapitre II : L'immunité

II.1. Généralité	23
II.2. Organisation des systèmes immunitaires	23
II.2.1. Les cellules immunitaires.....	23
II.2.1.1. Les cellules phagocytaires	23
II.2.1.1.1. macrophages.....	24
II.2.1.1.2. Les neutrophiles.....	24
II.2.1.1.3. Cellules naturelle killer (NK).....	24
II.2.1.1.4. Les éosinophiles.....	24
II.2.1.1.5. Les basophiles.....	24
II.2.1.2. les cellules lymphocytaire.....	25
II.2.1.3. Autre cellules du système immunitaire.....	25
II.2.1.3.1. Les mastocytes.....	25
II.2.1.3.2. Les cellules dendritiques.....	25
II.2.1.3.3. Les plaquettes.....	25
II.2.2.les organes.....	26
II.2.2.1.les organes lymphoïdes primaires (OLP).....	26
II.2.2.2.les Organes lymphoïdes secondaires (OLS)	26
II.3. Différents types de réponse de l'immunité.....	27
II.3.1. Le système d'immunité naturelle ou innée.....	27
II.3.2. Le système d'immunité spécifique ou adaptative.....	27
II.3.2.1. L'immunité cellulaire.....	27

II. 3.2.2. L'immunité humorale	27
II.4. Les substances soluble du système immunitaire.....	27
II.4.1. Les immunoglobulines.....	27
II.4.2. Le complément	28
II.4.3. Les cytokines.....	28
II.4.3.1. Les interférons (INF)	28
II.4.3.2. Les perforines	28
II.4.3.3. Les lymphokines.....	29
II.4.3.4. Les chémokines.....	29
II.4.3.5. Les interleukines.....	29

Chapitre III : Polyphénols et immunité

III.1. Effets des polyphénols (extrait brut) sur le système immunitaire.....	31
III.1.1. Effets des polyphénols sur Les lymphocytes T.....	31
III.1.2. Effets des polyphénols sur Les lymphocytes B.....	31
III.1.3. Effet des polyphénols sur les macrophages	31
III.2. Effets des flavonoïdes sur le système immunitaire	32
III.2.1. Effet des flavonoïdes sur les lymphocytes T.....	32
III.2.2. Effet des flavonoïdes sur les lymphocytes B	32
III.2.3. Effet des flavonoïdes sur les cellules tueuses naturelles (NK)	33
III.2.4. Effet des flavonoïdes sur les macrophages et les monocytes	33
III.2.5. Effet des flavonoïdes sur les mastocytes et les basophiles	33
III.2.6. Effet des flavonoïdes sur les neutrophiles	33

III.2.7. Effet des flavonoïdes sur les éosinophiles	34
III.2.8. Les effets des flavonoïdes sur les plaquettes	34
III.3. Effets des stilbénes sur le système immunitaire	34
III.4. Effet des coumarines sur le système immunitaire	35
III.4.1. Effet des coumarines sur les lymphocytes T	36
III.4.2. Effet des coumarines sur les lymphocytes B	36
III.4.3. Effet des coumarines sur les cellules tueuses naturelles (NK)	36
III.4.4. Effet des coumarines sur les macrophages et les monocytes.....	36

Liste des figures

Figure 1 : Structure de base des composés phénoliques	3
Figure 2 : La voie de shikimate	4
Figure 3 : La voie de phénylpropanoïde	5
Figure 4 : Structure de quelque acide hydrobenzoïque.....	7
Figure 5 : Structure de quelque acide hydroxycinnamiques	7
Figure 6 : Structure de coumarine simple	8
Figure 7 : Structures de quelques Furanocoumarines	8
Figure 8 : Structures de quelques Pyranocoumarines	9
Figure 9 : Structures des quelques Dicoumarines.....	9
Figure 10 : Structures chimiques de quelques Stilbène	9
Figure 11 : Exemples des tanins hydrolysables.....	12
Figure 12 : Modèle de structure branchée des tanins condensés.....	13
Figure 13 : Principaux constituants de la lignine	13
Figure 14 : Structure de lignane	14
Figure 15 : Organisation tissulaire du système immunitaire	26

Liste des tableaux

Tableau 1 : Les principaux acides hydroxybenzoïques	6
Tableau 2 : les principaux acides hydroxycinnamiques	7
Tableau 3 : Les principales classes de stilbène	10
Tableau 4 : principales classes des flavonoïdes	11
Tableau 5 : Distribution des composés phénoliques dans les plantes médicinales	15
Tableau 6 : Les activités biologiques polyphénols	22

I.1. Historique

Depuis le 17^{ème} siècle, des synthèses de composés analogues (métabolites secondaires) ont commencés à naître; et afin d'augmenter leurs efficacités pharmacologiques, des études des structures et des activités biologiques issues des composés phénoliques ont été réalisé [6].

Au cours du 18^{ème} siècle, on a recherché des principes actifs dans les plantes médicinales, et on a isolé et caractérisé de nombreux composés spécifiques aux végétaux [6].

Aujourd'hui, de nombreuses fonctions reconnues par les composés phénoliques, sont confirmées par des recherches scientifiques [7].

I.2. Définition des polyphénols

Le terme « **polyphénols** » est fréquemment utilisé dans le langage courant et même dans des articles scientifiques ou de vulgarisation pour désigner l'ensemble des composés phénoliques des végétaux [8].

Les polyphénols est l'une des principales classes de métabolisme secondaire synthétisées par les végétaux. Ils participent à la défense des plantes contre les agressions environnementales comme les radios UV et les insectes [9]. Ils regroupent un vaste ensemble de substances chimiques plus de 8000 structure ont été identifiées [10], allant des simples molécules comme les acides phénoliques à des substances hautement polymérisées comme les tanins [11].

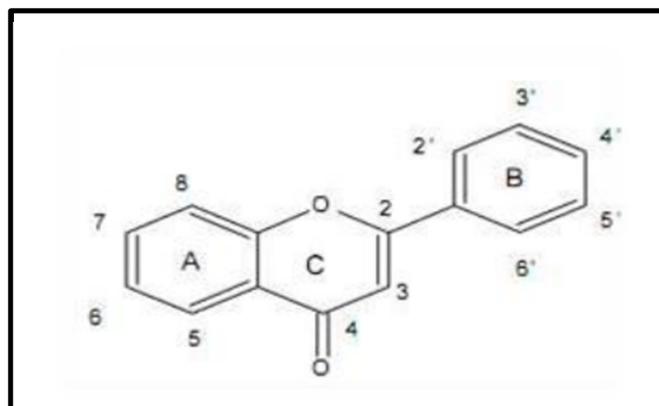


Figure 1: Structure de base des composés phénoliques [12].

I.3. Biosynthèse des composés phénoliques

Les grandes lignes de biosynthèse des composés phénoliques sont maintenant bien connues [13] :

I.3.1. La voie des shikimate

C'est souvent la voie de biosynthèse des composés aromatique [14], y compris les acides aminés aromatiques : la phénylalanine, la tyrosine et le tryptophane. Ce sont des métabolismes primaires qui servent de précurseurs pour de nombreux de produits naturels (secondaire) tels que les flavonoïdes, les acides phénoliques, les alcaloïdes. [13].

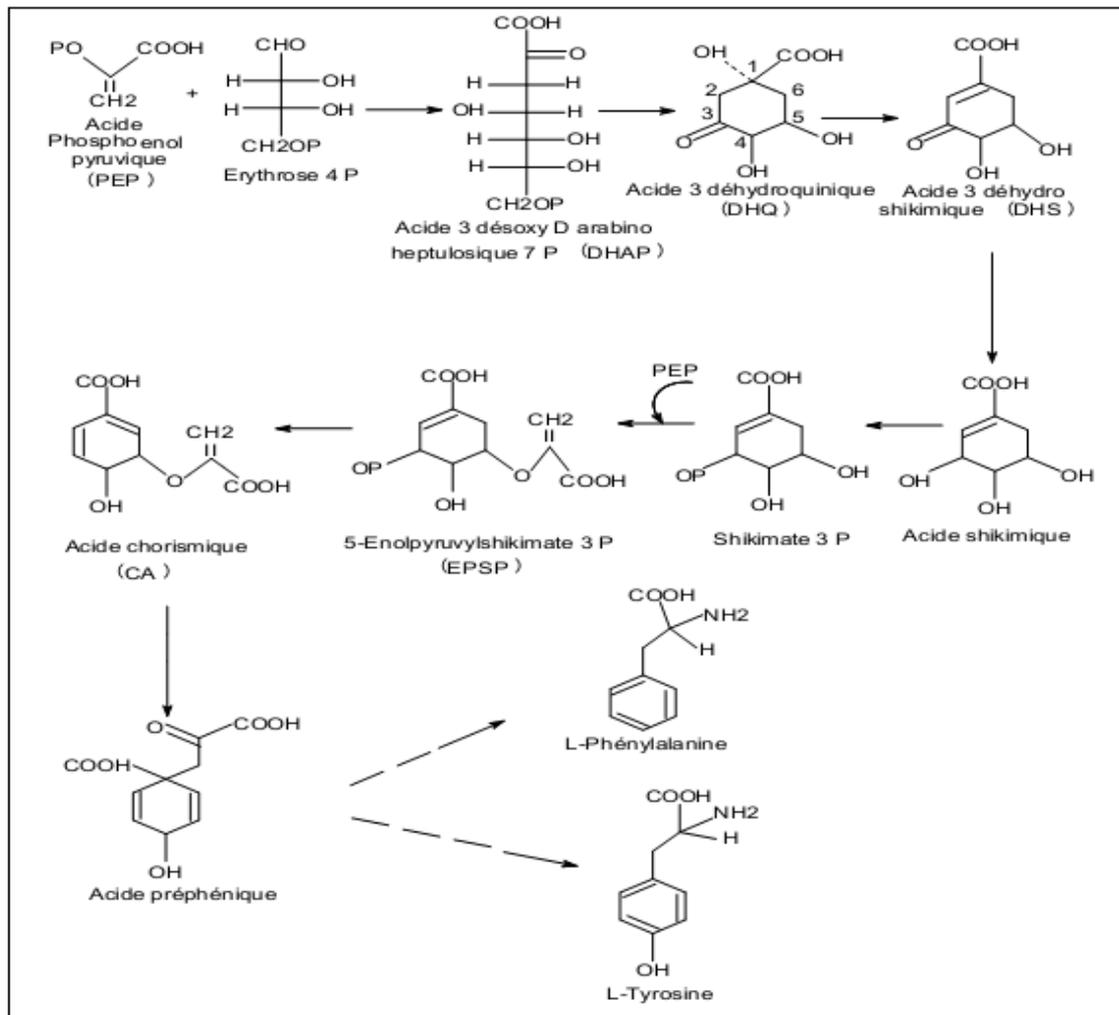


Figure 2 : La voie de shikimate [15].

I.3.2. La voie de phénylpropanoïde

La voie de phénylpropanoïde commence par la phénylalanine qui fournit en plus des principaux acides phénoliques simples, coumarines, iso- flavonoïdes, flavonoïdes, acide salicylique, des précurseurs de lignine, qui est quantitativement le second biopolymère le plus important après la cellulose [16].

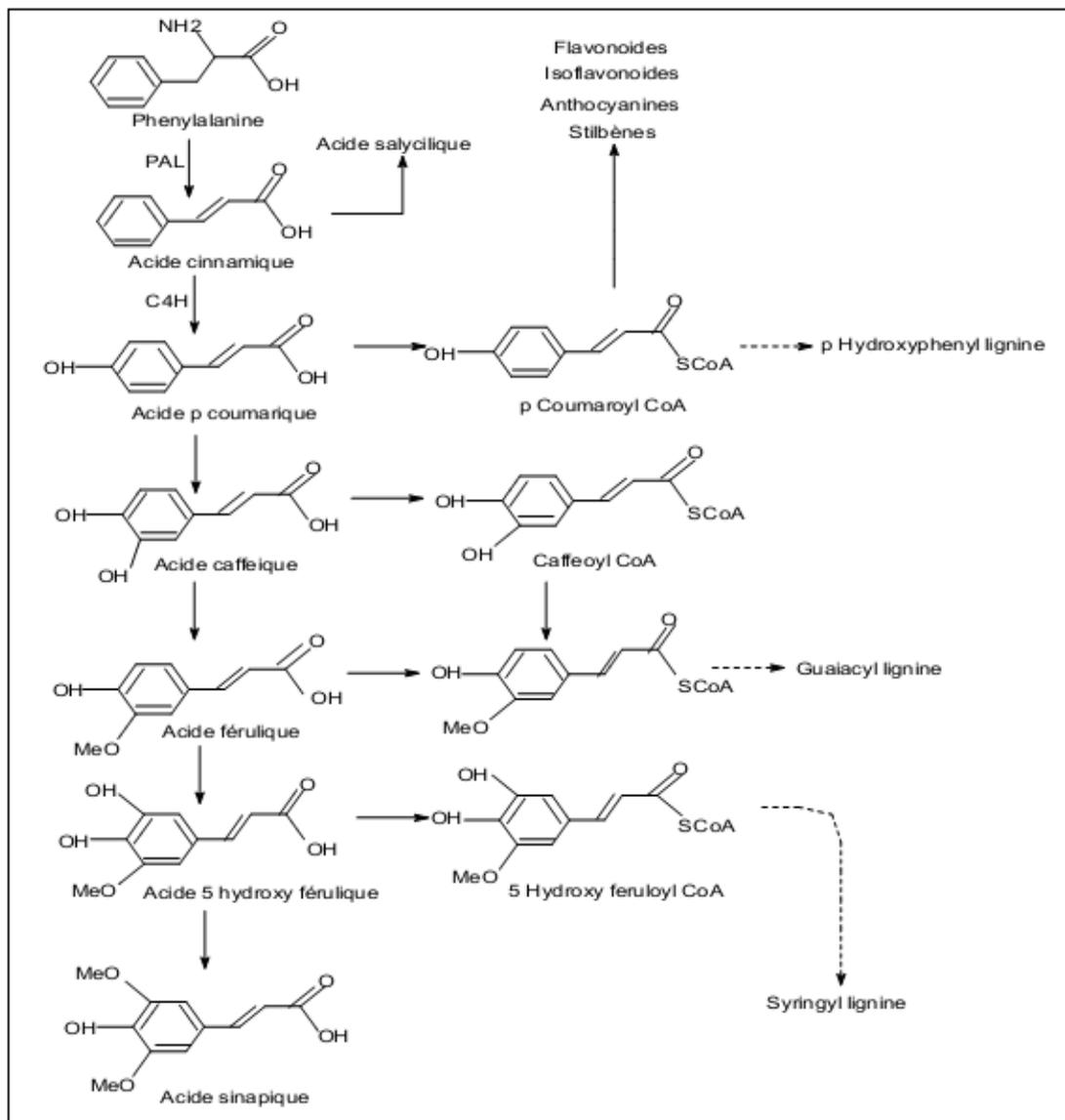


Figure 3 : La voie de phénylpropanoïde [16].

I.4. Les principales classes des composés phénoliques

I.4.1. Les acides phénoliques simples

Les acides phénoliques sont largement répandus chez les plantes. Ils dérivent principalement de l'acide benzoïque ou de l'acide cinnamique [17].

I.4.1.1. Les acides hydroxybenzoïques ²

Sont des dérivés de l'acide benzoïque et ont une formule de base de type (C₆-C₁), les acides hydroxybenzoïques existent fréquemment sous forme d'asters ou de glucosides [17].

Tableau 1 : Les principaux acides hydroxybenzoïques [17].

R1 = R2 = R3 = R4 = H	acide benzoïque
R1 = R2 = R4 = H, R3 = OH	acide phydroxybenzoïque
R1 = R4 = H, R2 = R3 = OH	acide protocatéchique
R1 = R4 = H, R2 = OCH ₃ , R3 = OH	acide vanilique
R1 = H, R2 = R3 = R4 = OH	acide gallique
R1 = H, R2 = R4 = OCH ₃ , R3 = OH	acide syringique
R1 = OH, R2 = R3 = R4 = H	acide salicylique
R1 = R4 = OH, R2 = R3 = H	acide gentisique

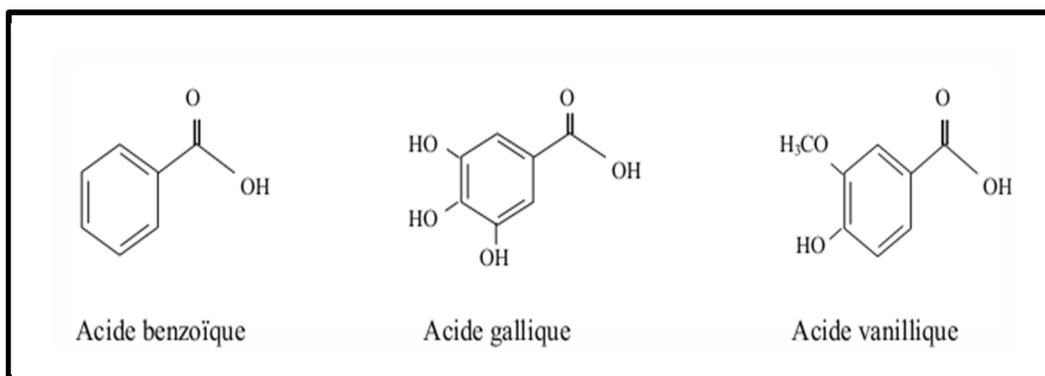


Figure 4 : Structures de quelques acides hydrobenzoïque [18].

I.4.1.2. Les acides hydroxycinnamiques

Sont des dérivés de l'acide cinnamique et ont une structure générale de base (C6-C3), existent souvent sous forme combinée avec des molécules organiques, le tableau suivant représente les principaux acides hydroxycinnamiques [17] :

Tableau 2 : Les principaux acides hydroxycinnamiques [17].

R1 = R2 = R3 = H	acide cinnamique (non phénolique)
R1 = R3 = H, R2 = OH	acide p-coumarique
R1 = R2 = OH, R3 = H	acide caféique
R1 = OCH ₃ , R2 = OH, R3 = H	acide férulique
R1 = R3 = OCH ₃ , R2 = OH	acide sinapique

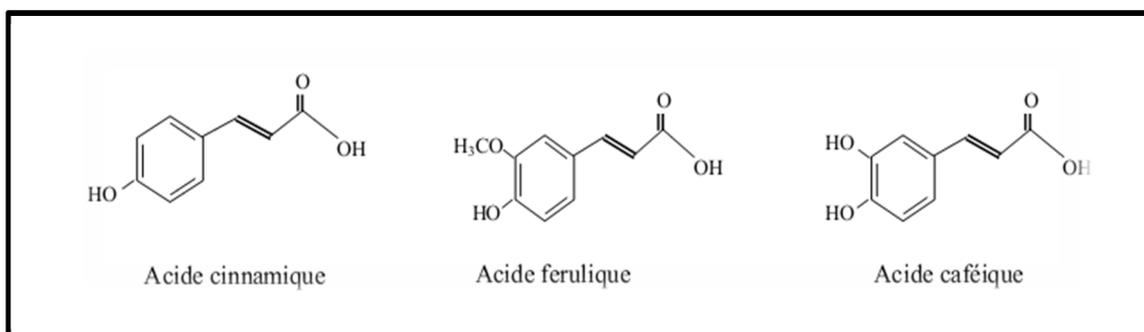


Figure 5 : Structure de quelque acide hydroxycinnamiques [18].

I.4.2. Les coumarines

Les coumarines sont des substances naturelles connues, Il s'agit de composés à neuf atomes de carbone possédant le noyau benzo (2 H)-1 pyranone-2. Ces composés dériveraient de la cyclisation de l'acide cis cinnamique oxygéné en C-2 [19].

Les coumarines sont substituées par un hydroxyle ou plus sur les six positions disponibles.

La majorité des coumarines sont substituées en C-7 par un hydroxyle [19].

Les auteurs ont classé les coumarines selon la nature des substituant sur leur structures en cinq catégories :

I.4.2.1. Les coumarines simples

Les coumarines les plus répandues dans le règne végétal possèdent des substituents (OH ou O-CH₃) en 6 et 7 [19].

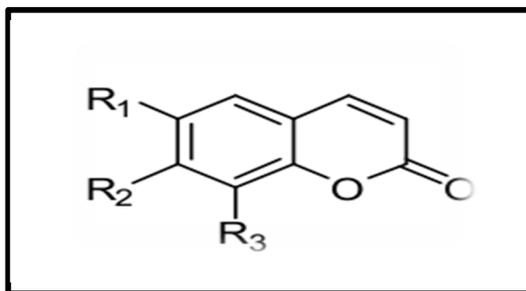


Figure 6 : Structure de coumarine simple [19].

I.4.2.2. Furanocoumarines

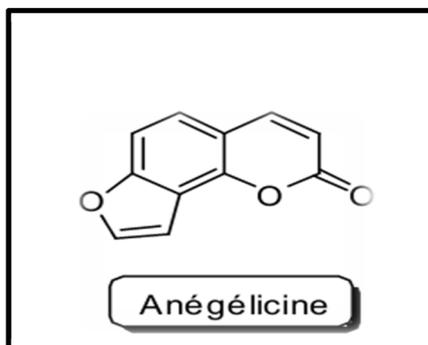
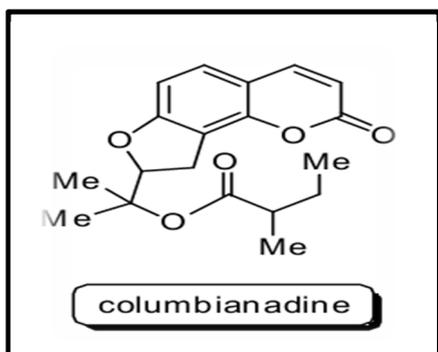


Figure 7 : Structures de quelques furanocoumarines [20], [21].

I.4.2.3. Pyranocoumarines

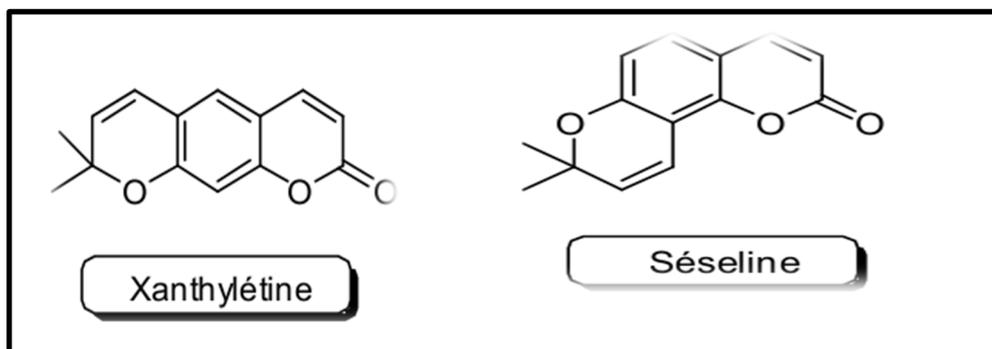


Figure 8 : Structure de quelques Pyranocoumarines [19].

I.4.2.4. Dicoumarines

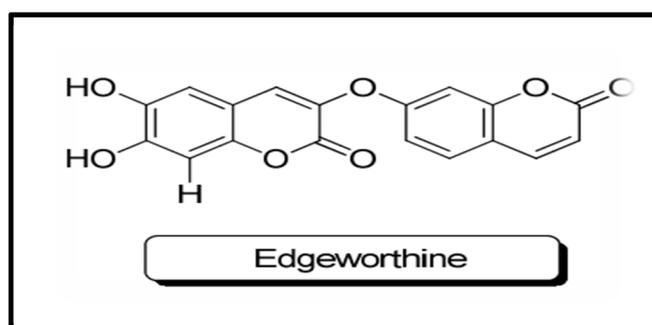


Figure 9 : Structures des quelques dicoumarines [22]

I.4.3. Les stilbènes

Dérivent aussi des acides hydroxycinnamiques [8], Les stilbènes sont des composés phénoliques contenant au minimum deux noyaux aromatiques reliés par une double liaison, formant un système conjugué [23].

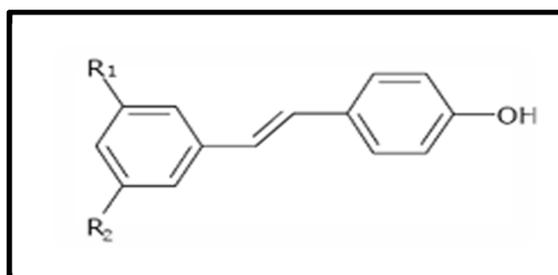


Figure 10 : Structures chimiques de quelques stilbènes [23].

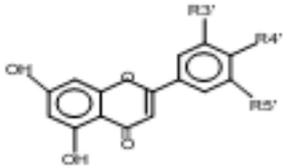
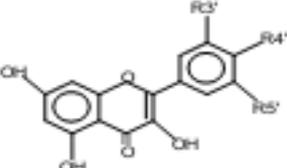
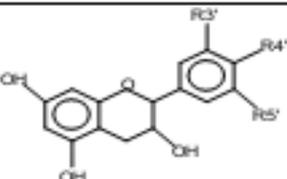
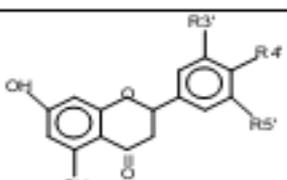
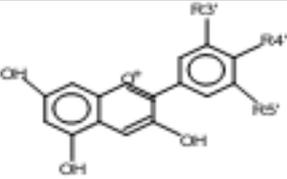
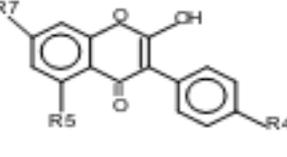
Tableau 3 : Les principales classes de stilbène [23].

Stilbène	R1	R2
Ptérostilbène	OCH3	OCH3
Resvératrol	OH	OH
Picéide	OGlc	OH

I.4.4. Les flavonoïdes

Le nom flavonoïde dérivent du mot « flavus qui signifie jaune, de structure générale en C15 (C6-C3-C6) [24], il comprend à lui seul plusieurs milliers de molécules regroupées en plus de dix classes dont certaines ont une très grande importance biologique et technologique [8]. Le tableau suivant montre les principales classes des flavonoïdes :

Tableau 4 : Les principales classes des flavonoïdes [25].

Classes	Structures chimiques	R3'	R4'	R5'	Exemples
Flavones		H	OH	H	Apigénine
		OH	OH	H	Lutéoline
		OH	OCH3	H	Diosmétine
Flavonols		H	OH	H	Kaempférol
		OH	OH	H	Quercétine
		OH	OH	OH	Myricétine
Flavanols		OH	OH	H	Catéchine
Flavanones		H	OH	H	Naringénine
		OH	OH	H	Eriodictyol
Anthocyanidines		H	OH	H	Pelargonidine
		OH	OH	H	Cyanidine
		OH	OH	OH	Delphénidine
Isoflavones		R5	R7	R4'	
		OH	OH	OH	Genistéine
		H	O-Glu	OH	Daïdezine

I.4.5. Les tanins

Les tanins végétaux sont des composés phénoliques solubles dans l'eau et ayant des poids moléculaires compris entre 500 et 3000, ils sont aptes à la préparation du cuir [26].

Selon la nature des assemblages moléculaires, les tanins sont classés en 2 groupes [27] :

I.4.5.1. Les tanins hydrolysables

Constitués par une molécule glucidique sur laquelle est fixée de l'acide gallique ou un de ces dérivés (acide ellagique, acide m-digallique [27], [28]).

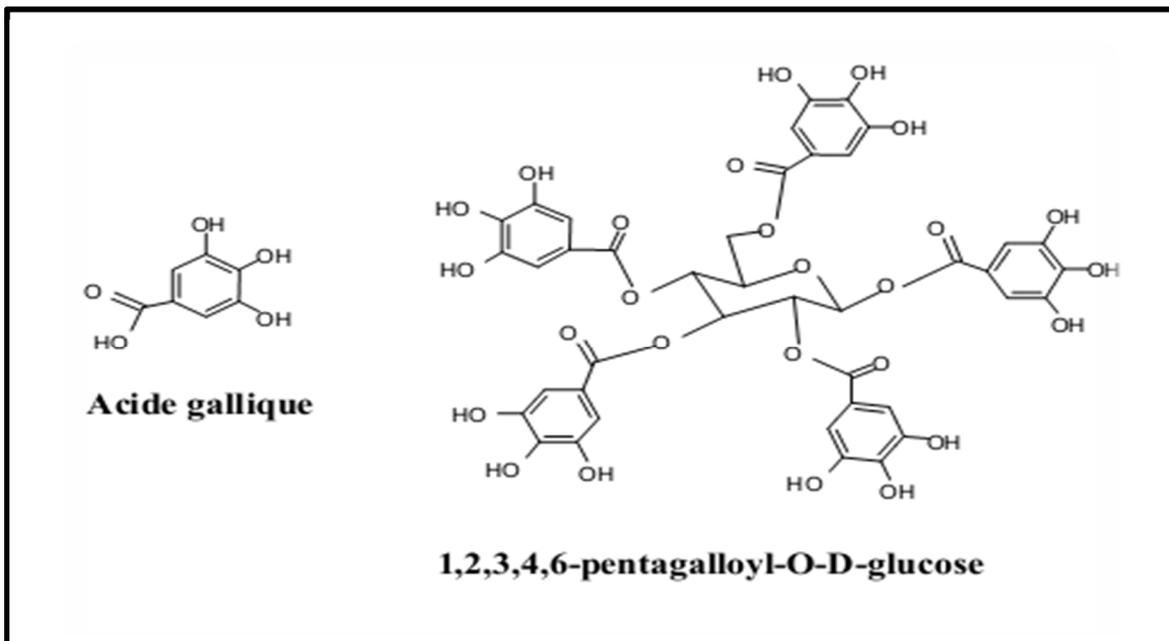


Figure 11 : Exemples des tanins hydrolysables [29].

I.4.5.2. Les tanins condensés

Les proanthocyanidols résultent de la polymérisation de molécules de flavane, ils sont désignés aussi sous le nom de tanins « catéchiques » [27], [30].

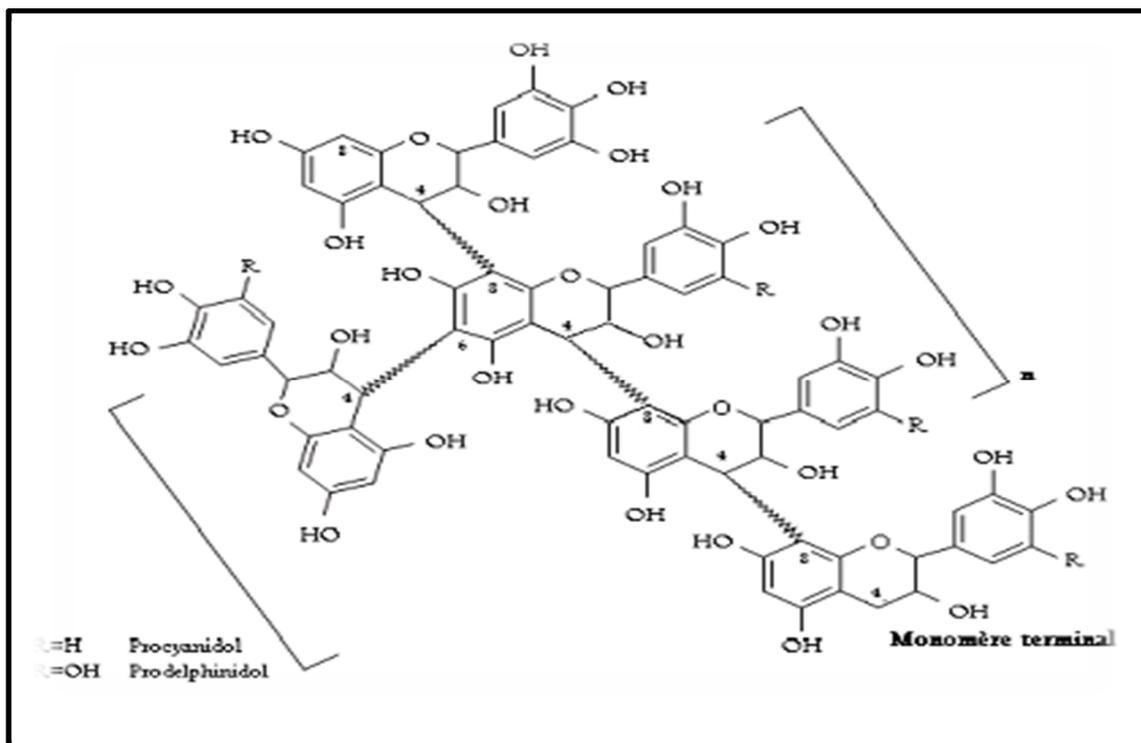


Figure 12 : Modèle de structure branchée des tanins condensés [27].

I.4.6. Lignine

La lignine est un polymère fortement ramifié, formés par trois alcools phénoliques simples [31].

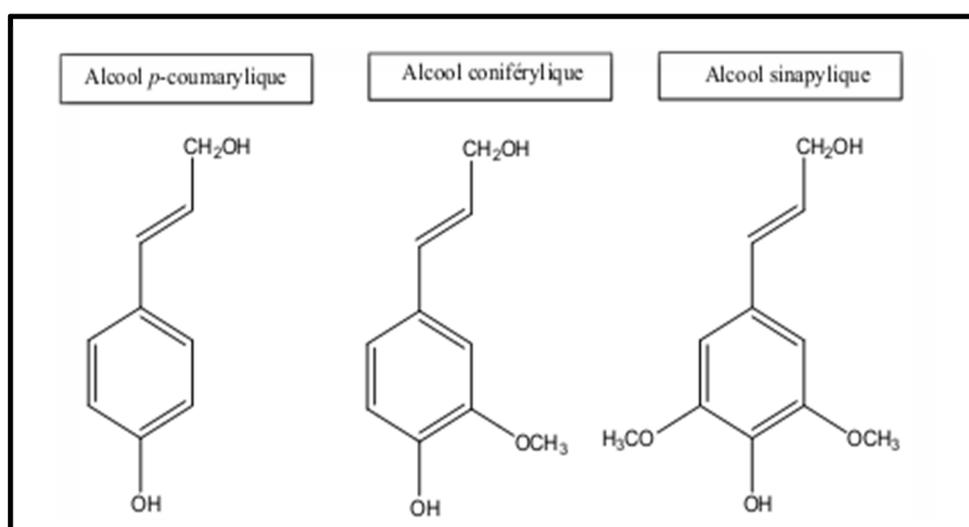


Figure13 : Principaux constituants de la lignine [31].

I.4.7. Lignane

Sont des composés dont les noyaux phénoliques sont reliés par quatre atomes de carbone, au lieu de trois dans les flavonoïdes [32].

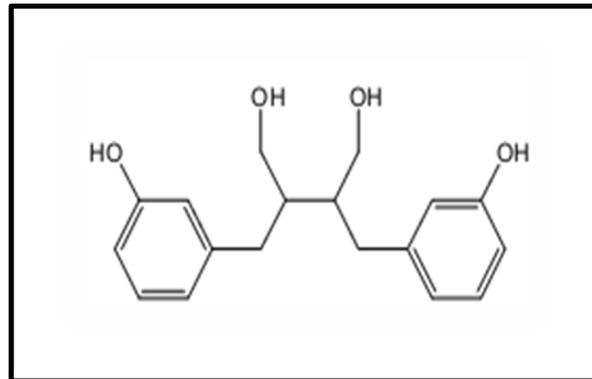


Figure 14 : Structure de lignane [33].

I.5. Distribution des polyphénols dans les plantes médicinales

A l'échelle de la cellule

Les composés phénoliques sont principalement répartis dans deux compartiments : les vacuoles et la paroi.

Dans les vacuoles, 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 liés aux structures pariétales. Les composés phénoliques sont synthétisés dans le cytosol. Une partie des enzymes impliquées dans la biosynthèse des phénylpropanoïdes est liée aux membranes du réticulum endoplasmique, où elles sont organisées en métabolites [34].

Au niveau tissulaire

La localisation des polyphénols est liée à leur rôle dans la plante et peut être très caractéristique. 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 [34].

Les composés phénoliques sont des molécules hydrosolubles présentes dans tous les plantes médicinales [35]. Et le tableau suivant présente certains exemples :

Tableau 5 : Distribution des composés phénoliques dans les plantes médicinales

Les plantes médicinales	Parties utilisées	Les composés phénoliques
Saule blanc (salix alba)	Ecorce	Flavonoïdes, acide salicylique, tanins. [36]
Citronnier (Citrus limon)	Feuille	Tanins, flavonoïdes. [36]
Ananas comosuc	Fruit	Polyphénols et riche en flavonoïdes. [37]
Mais (zea mays)	Le stigment ou harbe de mais	Riche en polyphénols. [38]
Sauge (salvia officinalis)	Feuille	Acides phénoliques (acides caféique, chlorogénique, tanins catéchique, flavonoïdes. [39]
Vigne rouge (vitis vinifera tinctoria)	Feuille	Renferme des polyphénols (dont l'acide chlorogénique, des flavonoïdes. [39]
Viola odorata	Partie aériennes	Riche en tanins, flavonoïdes. [39]

I.6. Méthodes d'extraction et de dosage des composés phénoliques

I.6.1. L'extraction des composés phénoliques

I.6.1.1. L'extraction à partir des racines

Une quantité de racines fraîches est découpées et broyée dans l'éthanol pur à l'aide d'un mixer.

La macération des tissus dans l'éthanol pur a été effectuée à température ambiante puis mélanger des racines broyées à l'éthanol est ensuite filtré. Le filtrat est séché par un évaporateur rotatif et repris dans l'éthanol pur. L'extrait ainsi obtenu est conservé au réfrigérateur avant les dosages [40].

I.6.1.2. L'extraction à partir des fruits, tiges, feuilles

Une quantité du matériel végétal broyé (fruit, tiges, feuilles) est macérée dans le méthanol .après filtration, les solutions méthanoïques des parties concernées (tiges, feuilles, fruits) sont évaporées à sec sous pression réduite dans un évaporateur rotatif [41].

Ou bien utilisé une quantité de la poudre sèche est ensuite ajouté une solution hydro – éthanoïque suivie d'une la centrifugation, le surnageant est prélevé et conservé [42].

Ou encore, une quantité de la poudre fine est macérés dans le méthanol sous agitation permanente. Après filtration, les filtrats hydrométhanoliques sont conservés au réfrigérateur avant d'être filtré sur bucher et enfin concentrés sous pression réduit à l'aide d'un évaporateur [43].

I.6.1.3. L'extraction à partir de la fleur

Sur la poudre, on ajoute le solvant d'extraction (éthanol-acétone et méthanol), le filtrer sur un tissus de mousseline. Et centrifugée, puis le conserver [44].

I.6.2. Dosage des composés phénoliques

Les polyphénols sont estimés par la méthode de Folin Ciocalteu. ce dosage repose sur le réactif de Folin Ciocalteu qui est constitué d'un mélange d'acide phosphotungstique et d'acide phosphomolybdique. L'oxydation des phénols réduit, ce réactif en un mélange d'oxyde bleus de tungstène et de molybdène .l'intensité de la

couleur est proportionnelle au taux de composés phénoliques oxydés de chaque extrait (dissous dans le méthanol pour les extraits organiques, et l'eau distillée pour l'extrait aqueux) sont ajoutés à 1 ml du réactif de Folin Ciocalteu dilué 10 fois, après 4 min, une solution de carbonate du sodium. L'absorbance est mesurée à 765 nm après 2h d'incubation. Les concentrations des polyphénols sont déduites à partir des gammes d'étalonnage établies avec l'acide gallique et sont exprimées en microgramme d'équivalent d'acide gallique par milligramme d'extrait [45].

I.6.2.1. Dosage des flavonoïdes

La méthode du trichlorure d'aluminium est utilisée pour quantifier les flavonoïdes dans les extraits aqueux et méthanoliques en ajoutant la solution d'ALCl₃, Puis la solution de l'échantillon (extraits ou standard) contenant différentes concentrations.

-La lecture est faite à 430 nm après 10 min d'incubation. Puis la concentration des flavonoïdes dans les extraits, est calculée à partir de la gamme d'étalonnage établie avec la quercétine (2-14 µg/ml) et exprimée en microgramme d'équivalents de quercétine par milligramme d'extrait [46].

I.6.2.2. Dosage des tanins

Ce dosage est basé sur la propriété des proanthocyanidines à se transformer, par clivage de la liaison interflavane en milieu acide et à 100°C, en antho -cyanidines le résultat est une couleur (jaune-vert) absorbante principalement à 550 nm. Puis Les échantillons dilués sont placés dans un tube à hydrolyse avec l'eau distillée et l'acide chlorhydrique, Puis fermé le tube est à l'aide d'un bouchon muni d'un joint en téflon et placé au bain marie Parallèlement, un tube témoin contenant la même solution est laissé à température ambiante, après refroidissement du tube hydrolysé. L'éthanol est ajouté à chaque tube est calculée la concentration [47], [48].

I.6.3. Méthode et techniques de purification

I.6.3.1. Techniques chromatographies

La purification est réalisée grâce à plusieurs techniques ;

- La chromatographie sur couche mince [49].

- La Chromatographie sur colonne (C. C) [49].
- La chromatographie sur papier (C.P) [49].
- La chromatographie liquide à haute performance (HPLC) [50].

I.7. Effets biologiques des polyphénols

Les polyphénols sont associés à de nombreux processus physiologiques interviennent Dans la qualité alimentaire, impliqués lorsque la plante est soumise à des blessures mécaniques. Certains d'entre eux ont des propriétés vitaminiques utilisées par l'industrie Pharmaceutique. Ils interviennent également dans la digestibilité des aliments, dans L'utilisation physiologique des protéines (avec lesquelles les tanins se combinent), .etc. La capacité d'une espèce végétale à résister à l'attaque des insectes et des micro-organismes est souvent corrélée avec la teneur en composés phénoliques [51].

Ces composés montrent des activités anticarcinogènes, anti-inflammatoires, antiathérogènes, analgésiques, antiviraux, antibactériens [52], anti-allergènes, vasodilatateurs [53] et antioxydants [54].

Les composés polyphénoliques sont d'ailleurs de plus en plus utilisés en thérapeutique. Ils sont regroupés dans la catégorie des veinotoniques et des vasculo-protecteurs. Parmi les veinotoniques, nous citerons le Relvenetou le Cirkant renfermant du ruténoside, le Daflont ou le Diosmilt renfermant de la diosmine. Un certain nombre de molécules polyphénoliques sont également en étude clinique comme des antiagrégants plaquettaire, ou hypotenseur sans résultats probants [55].

Les polyphénols sont largement utilisés dans les domaines thérapeutiques et pharmaceutiques. Parmi les nombreux intérêts qu'offrent les polyphénols à la santé, nous pouvons citer les suivants :

I.7.1. Activité anticancéreuse

Parmi les propriétés biologiques intéressantes des polyphénols, la prévention du cancer. En effet, un certain nombre de recherches menées *in vitro* et *in vivo* ont montré que les polyphénols pourraient être utilisés comme des agents de prévention des différentes maladies cancéreuses [56]. De nombreuses études ont montré que trois types de cancers

(sein, prostate et digestif) peuvent être fortement influencés par l'alimentation notamment l'apport en lipides et en antioxydants et que l'huile d'argan pourrait grâce à sa teneur en polyphénols, contribuer à la prévention de certains cancers tels que le cancer de la prostate [57]. Des recherches plus récentes ont décrit les activités anticancérigènes de la **curcumine**, le **Resvératrol** et l'**épigallocatechine-3-gallate (EGCG)** pour le traitement du cancer du col [58]. Les substances polyphénoliques sont capables d'activer les mécanismes naturels de la défense anticancéreuse. En effet, les premiers stades de la phase d'initiation cancéreuse peuvent être bloqués par la capacité des tissus cibles à intercepter et à métaboliser les agents Mutagènes. Des cellules impliquées, comme les hépatocytes, synthétisent des enzymes dites de phase I (notamment des monooxygénases, telle que les cytochromes P-450) qui peuvent oxyder les substances mutagènes hydrophobes en produits constituant le substrat des enzymes de phase II (glucoronyl transférases, sulfotransférases...). Ces dernières convertissent leurs substrats en espèces hydrolysables facilement excrétées hors des cellules. Les enzymes de phase I et II agissent également dans la muqueuse intestinale. Elles sont synthétisées sous l'action des substances polyphénoliques trouvées dans les légumes, et aussi sous l'action des isothiocyanates (dérivés des glucosinolates) [59].

I.7.2. Polyphénols et les maladies cardiovasculaires

Diverses études épidémiologiques ont montré qu'il existe une corrélation inverse entre la consommation des polyphénols et le risque de développement des maladies cardiovasculaires [60], [61]. Au niveau des artères, ces molécules préviennent de l'oxydation des lipoprotéines de faible Densité (LDL) évitant ainsi l'athérosclérose (épaississement des artères qui contribue à réduire le flux sanguins et peut conduire à l'asphyxie des tissus irrigués). Les polyphénols inhibent aussi l'agrégation plaquettaire impliquée dans le phénomène de thrombose, qui induit l'occlusion des artères. Ainsi en prévenant l'athérosclérose et les risques de thrombose, Ces composés limitent les risques d'infarctus du myocarde [62]. Selon des études épidémiologiques, un plus grand apport de flavonoïdes tirés des fruits et des légumes s'associe à une diminution du risque d'apparition de maladie cardiovasculaire. Les mécanismes expliquant cette observation ne sont pas clairs, mais d'après les données probantes, les flavonoïdes exerceraient leurs effets par la diminution des facteurs de risque cardiovasculaire [63].

I.7.3. Polyphénols et inflammation

L'inflammation est la réponse principale de l'organisme à une agression et est précisément régulée afin de limiter les atteintes possibles des structures de l'organisme. Cependant, une régulation inappropriée de ce phénomène peut conduire à un état inflammatoire chronique. La plupart des pathologies chroniques possèdent une composante inflammatoire. C'est le cas de l'obésité, du diabète de type II, des maladies cardiovasculaires et du cancer. Les différentes études menées sur les effets protecteurs des polyphénols dans ces contextes pathologiques ont montré que ceux-ci diminuaient les marqueurs de l'inflammation et agissaient sur de nombreuses cibles moléculaires au centre des voies de signalisation de l'inflammation. De nombreuses études ont pu montrer que les polyphénols et leurs métabolites agissaient également comme des modulateurs des voies de signalisation de l'inflammation. Les études menées chez l'homme sain ont montré que le suivi d'un régime riche en fruits et légumes était inversement corrélé aux marqueurs de l'inflammation dans le plasma, et que la consommation d'anthocyanes était associée à la diminution du taux de cytokines circulantes [64].

I.7.4. Action gastro-protectrice des polyphénols

Les polyphénols ; dont principalement les flavonoïdes et les acides phénoliques comme l'acide caféique, l'acide gallique et l'acide é gallique ; sont capables de réduire la surface des lésions gastriques produites par l'andométhacine chez les rates. L'acutissimine B et phillyraeoidine A isolées et purifiées à partir de *Quercus suber* et *Quercus coccifera* ont aussi confirmé l'action gastro-protectrice attribuée aux polyphénols [65], [66].

I.7.5. Polyphénols et les maladies hormono-dépendantes

L'exemple le plus important est la prévention contre l'ostéoporose. Ceci en modulant la réponse aux œstrogènes endogènes. Certains polyphénols et plus particulièrement les isoflavones du soja ont une affinité remarquable pour les récepteurs d'œstrogènes et sont qualifiés pour cela de phyto-œstrogènes.

Les fruits et légumes contenant aussi des polyphénols, tels que la quercétine de l'oignon ou le kaempferol de la chicorée, possèdent également des propriétés pseudo ostéogéniques inhibant la perte osseuse chez la rate ovariectomisée. Mais, de nouvelles études restent nécessaires pour confirmer ces effets chez l'Homme aussi [67], les effets bénéfiques des polyphénols (lignanes en particulier) dans la prévention de cancers hormono-dépendants ont été largement documentés ces dernières années par des études épidémiologiques identifiant une relation entre la présence de lignanes dans la ration alimentaire et le taux d'incidence de certains cancers [68].

I.7.6. Polyphénols et les maladies neurodégénératives

L'apport alimentaire régulière d'aliments riches en flavonoïdes et / ou de boissons a été associée à une réduction de 50% du risque de démence, une préservation des performances cognitives avec l'âge, un retard dans l'apparition de la maladie d'Alzheimer et une réduction du risque de développer la maladie de Parkinson. Les flavonoïdes peuvent agir pour protéger le cerveau dans un certain nombre de façons, y compris par la protection des neurones vulnérables, le renforcement de la fonction neuronale existantes ou en stimulant la régénération neuronale [69]. De nombreuses études d'intervention alimentaire menées chez l'Homme ou chez l'animal avec des aliments ou boissons issus du raisin, du thé ou de baies comme les myrtilles ont montré une amélioration de la mémoire et de la cognition. Il semblerait cependant que les seules propriétés antioxydantes des flavonoïdes contenus dans ces aliments ne soient pas suffisantes pour expliquer leurs effets bénéfiques au niveau cérébral, d'autant que la concentration de composés retrouvés à ce niveau est relativement faible. Il a ainsi été suggéré que les polyphénols puissent agir en protégeant les neurones vulnérables, en stimulant le fonctionnement neuronal et le flux sanguin ainsi qu'en favorisant la neurogenèse [70].

Et le tableau suivant résume tous les activités biologiques des polyphénols :

Tableau 6 : Les activités biologiques des polyphénols.

Les composés phénoliques	Activités	Références
Acides phénoliques (cinnamique et benzoïque)	Antibactériens	[71]
	antifongique	[72]
	antioxydants	[73]
Coumarines	Vasoprotectrices et antioedémateuse	[74]
Flavonoïdes	Antitumorales	[75], [76]
	anticarcinogènes	
	Anti inflammatoire	[77], [78]
	Hypotenseurs et diurétiques	
	Antioxydants	[79]
Anthocyanes	Protection des veines et capillaires	[78]
Proanthocyanidines	Effets stabilisants sur le collagène	[80] [81]
	Antioxydants	[82] [83]
	Antitumorales	
	Antifongiques anti-inflammatoire	[84]
Tanins galliques et catéchiques	Antioxydants	[85] [86]

II.1. Généralité

Ce n'est qu'à partir des années 1930 que l'immunologie commence à être considérée comme une discipline autonome, identifiée comme une spécialité dans le parcours universitaire, d'abord pour les médecins, puis pour les biologistes [87].

Le terme immunité (du latin *immunis*, protégé de...) évoque d'abord les mécanismes de défense vis à vis des microorganismes et de résistances aux maladies infectieuses [88].

Le système immunitaire participe au maintien de l'intégrité de l'organisme, c'est un système assurant l'élimination de toute intrus ou toute situation dangereuse (apparition de cellule modifiées) dans l'organisme, cette fonction implique la capacité à identifier les intrus ou les cellule altérées et à mettre à place rapidement des mécanismes de défense appropriés assurant leur irradiation avant qu'ils n'aient en le temps de nuire, il est ainsi crucial pour le système immunitaire de faire d'une part, la distinction entre le soi et le non-soi et d'autre part de reconnaître les situation dangereuse pour l'organisme [89].

II.2. Organisation du système immunitaire

II.2.1. Les cellules immunitaires

Le système immunitaire est constitué d'un ensemble de cellules dont la fonction est de discriminer entre le soi et le non soi, et par conséquent de reconnaître les substances étrangères à l'organisme. L'origine des cellules immunitaire est la moelle osseuse qu'elle quitte un certain moment de leur vie pour gagner, par la circulation sanguine, d'autres tissus et faire partie des organes lymphoïdes spécialisés [90].

II.2.1.1. Les cellules phagocytaires

Les cellules phagocytaires nous défendent contre l'infection en ingérant les microorganismes invasifs pour être captées par un macrophage ou un leucocyte. Elles jouent aussi un rôle important dans l'élimination des cellules mortes ou lésées et des débris cellulaire [91]. La fonction de la phagocytose est partagée par deux variétés de cellules appartenant à la famille des leucocytes (ou globule blancs) :

-Les polynucléaires neutrophiles.

-Les monocytes et macrophages.

II.2.1.1.1. Macrophages

Ce sont des cellules baignant dans la circulation sanguine qui participent à l'immunité innée, et interviennent dans les phases non adaptatives. Les macrophages ont pour fonction : la phagocytose des microorganismes comme les bactéries, les virus les parasites et les cellules vieilles grâce à leur lysosome et la présentation des peptides antigéniques associée à la molécule CMH classe I au II aux cellules T. Les macrophages sont activés par les cytokines des lymphocytes sécrétées : facteur de nécrose tumorale (TNF), interleukine 1 (IL1), 8, 6, 12 [92].

II.2.1.1.2. Les neutrophiles

Présents dans les tissus normaux et migrent dans le sang pour entrer dans les foyers infectieux [93]. Ils se trouvent ainsi sur la première ligne de défense de l'immunité innée, où ils exercent leur activité phagocytaire et microbicide [94].

II.2.1.1.3. Cellules tueuses naturelles (NK)

Les cellules NK sont des cellules de l'immunité innée qui possèdent un jeu de récepteurs (NKR) leur permettant d'identifier leurs cellules cibles [89]. Elles sont des cellules capables de détruire une grande variété de cellules, soit infectées par un virus, soit transformées, sans sensibilisation préalable [95].

II.2.1.1.4. Les éosinophiles

Ces cellules à noyau bilobé contiennent de très nombreuses granulations spécifiques acidophiles. Leurs granules contiennent des produits toxiques pour différents parasites et d'autres qui diminuent la réponse inflammatoire avec : l'histaminase et une arylsulphatase qui inactivent respectivement l'histamine et les leucotriènes produits par les mastocytes. Elles jouent un rôle important dans l'hypersensibilité de type 1 et l'activité anti-parasitaire [96].

II.2.1.1.5. Les basophiles

Ils présentent un noyau volumineux, rond ou ovulaire, sont formés à partir de précurseurs médullaires donnant naissance, successivement aux myéloblastes, aux promyélocytes. Elles jouent un rôle important dans la réaction d'hypersensibilité à médiateur cellulaire, et anti-inflammatoire [97].

II.2.1.2. Les cellules lymphocytaires

Type de globules blancs classés en petits et grands lymphocytes, les petits lymphocytes expriment à leur surface des récepteurs antigéniques variables et sont responsables des réponses immunitaires adaptatives [98].

On distingue deux types de lymphocytes : **les lymphocytes T** et **lymphocytes B** ces cellules sont responsables de la réponse immunitaire : l'immunité à médiateur humorale (lymphocyte B) et l'immunité à médiateur cellulaire (lymphocyte T) des phases extracellulaires des infections bactériennes et virales [98]. L'immunité cellulaire est responsable de la lutte contre les pathogènes intracellulaires et les tissus étrangers, tels que les greffes ou les cellules tumorales.

II.2.1.3. Autres cellules du système immunitaire

II.2.1.3.1. Les mastocytes

Grandes cellules situées dans les tissus conjonctifs partout dans l'organisme, elles contiennent de gros granules dans lesquelles sont stockés divers médiateurs chimiques dont l'histamine. Les mastocytes assurent l'expulsion des parasites du corps et la libération des granules de l'histamine [99], ainsi que d'autres molécules biologiquement actives [95].

II.2.1.3.2. Les cellules dendritiques

Sont formés à partir de précurseur médullaire donnant la naissance, successivement aux myéloblastes, aux promyélocytes présents dans tous les tissus de l'organisme [87]. Elles jouent un rôle important à capter des antigènes pénétrés dans l'organisme et assurent des réponses anti-inflammatoires [100].

II.2.1.3.3. Les plaquettes

Les plaquettes jouent un rôle essentiel dans l'inflammation, elles libèrent des médiateurs solubles de l'inflammation, des substances vasoactives comme la sérotonine, et interviennent dans la régulation des neutrophiles [101].

II.2.2. Les organes

II.2.2.1. Les organes lymphoïdes primaires(OLP)

Les organes lymphoïdes primaires sont composés du thymus, de la moelle osseuse et du foie (chez le fœtus) et assurent la production de toutes les lignées cellulaires du système immunitaire et notamment des lymphocytes matures [102].

II.2.2.2. Les organes lymphoïdes secondaires (OLS)

Les plus organisés de ces organes sont la rate et les ganglions. Alors que les ganglions lymphatiques sont spécialisés dans la capture antigénique venant des tissus environnants, la rate est spécialisée dans la filtration du sang et la capture des antigènes circulants [102].

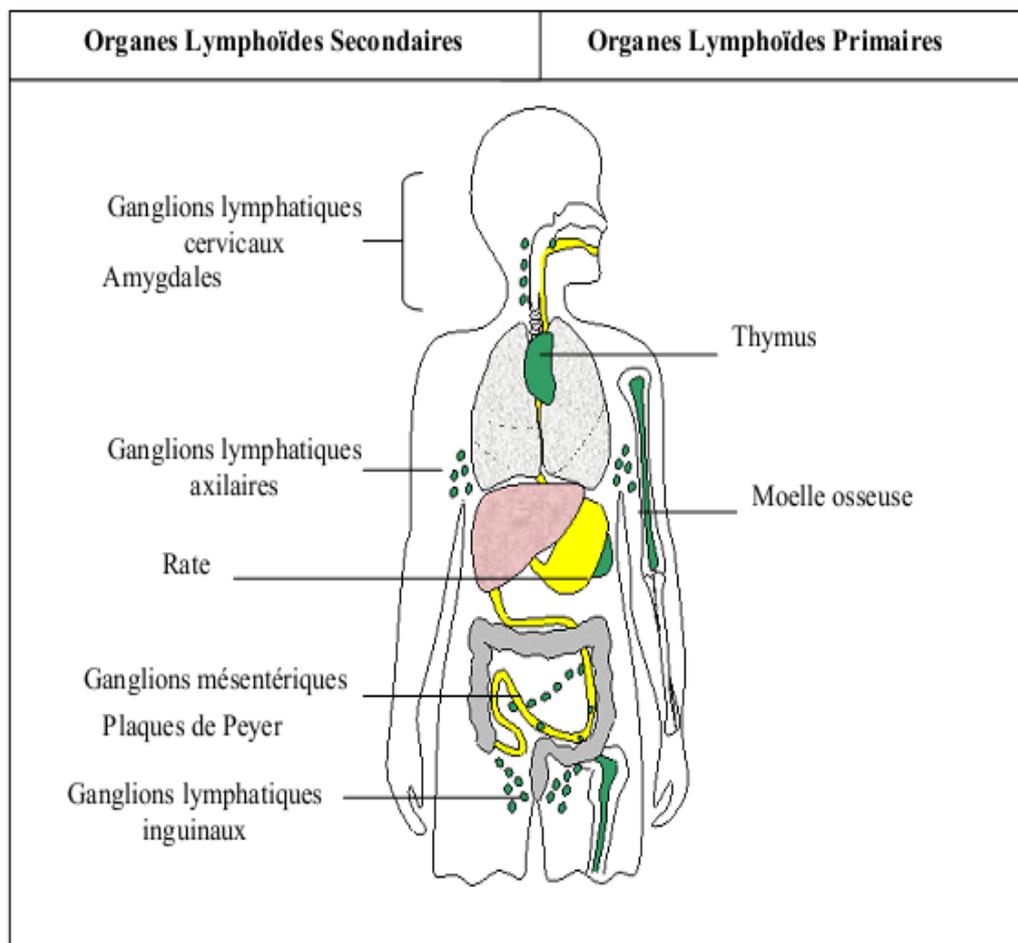


Figure 15 : Organisation tissulaire du système immunitaire [102].

II.3. Les différents types de la réponse immunitaire

II.3.1. Le système d'immunité naturelle ou innée

Il constitue la défense primitive, essentielle existant à la naissance dans l'organisme pour sa survie. Il met en oeuvre des moyens de défense réagissant potentiellement avec l'agent pathogène pour éviter son envahissement. Il intervient à deux niveaux [103] :

En surface : par les barrières cutané- muqueuses.

En profondeur : par la réaction inflammatoire [103].

II.3.2. Le système d'immunité spécifique ou adaptative

L'immunité adaptative est activée lorsque l'immunité naturelle ne suffit pas à éliminer l'agent pathogène dans les conditions normales [104]. Les cellules de ce système sont essentiellement les lymphocytes. Les lymphocytes donnent naissance à deux types de réponses immunitaires :

II.3.2.1. L'immunité cellulaire

Est assurée par les lymphocytes T sensibilisés porteurs de récepteurs spécifiques pour l'immunité humorale : antigène. Elle est transmise par transfert cellulaire [105].

II.3.2.2. L'immunité humorale

Est assurée par des molécules spécifiques de l'antigène, les anticorps, produits à distance de leur site d'action. Cette immunité est transmissible dans le sérum [106].

II.4. Les substances solubles du système immunitaire

II.4.1. Les immunoglobulines

Les immunoglobulines appelées aussi anticorps, sont des glycoprotéines qui se fixent aux antigènes avec grande affinité et une grande spécificité, elles sont synthétisées par les plasmocytes et retrouvées dans le plasma et dans l'autre liquides biologiques.

On distingue cinq classes des immunoglobulines (Ig) : IgG, IgM, IgA, IgE, IgD [107].

II.4.2. Le complément

Un groupe de protéines plasmatique qui agissent dans la réaction de cascade pour attaquer les formes extracellulaire des pathogénies, en résultat de l'activation du complément, les pathogénies sont converties de complément ce qui peut soit tuer directement le pathogène ou causer son ingestion et destruction par des phagocytes [108].

II.4.3. Les cytokines

Protéines sécrétées agissant comme des médiateurs inflammatoires, dans la réponse immunitaires innées, les cytokines sont produites par les macrophages et les cellules NK, tandis que dans les réponses immunitaires adaptives, elles sont principalement produites par les lymphocytes T [109].

Ils existent plusieurs catégories :

II.4.3.1. Les interférons (INF)

Sont des protéines qui participent à la protection contre l'infection et inhibent la réplication virale, la réplication cellulaire et de l'apoptose ou la modulation de la différenciation et de la réponse immunitaire on distingue trois familles des interférons [109]:

INF- α : produit en réponse à l'infection virale par les macrophages et les cellules dendritiques et inhibe la réplication des virus [109].

INF – β : activation des cellules NK et neutrophile et inhibition des cellules B [110].

INF- γ : activation des macrophages et des cellules NK, l'expression des molécules CMH classe I ou II et un 'effet antiviral [111].

II.4.3.2. Les perforines

Protéines formant des pores, homologue à la protéine du complément, qui est présente dans les granules des CTL et des cellules NK. La perforine, libérée des granules des CTL ou des cellules NK activées, permet l'entrée des enzymes et les granule dans la cellule cible, qui meurt alors par apoptose [112].

II.4.3.3. Les lymphokines

Ancien nom des cytokines produites par les LT il a été désormais établi que les mêmes cytokines peuvent être produites par d'autre type cellulaire [113].

II.4.3.4. Les chémokines

Petites cytokines impliquées dans la migration des globules blancs du sang, là où leur fonction sont requise, elles jouent un rôle central dans les réactions inflammatoires [114].

II.4.3.5. Les interleukines

Contrôlent la prolifération et la différenciation de certaines cellules. Il en existe plusieurs types :

- **IL1** : sécrété par les macrophages activés, mais aussi par les lymphocytes, les polynucléaires, les monocytes et les cellules dendritiques [115].

Joue un rôle important : costimulateur des lymphocytes TCD4+, elle stimule une variété de cellules qui interviennent dans la phase aigüe de l'inflammation [115].

- **IL2** : sécrété par les par lymphocytes Th1, possède une activité stimulatrice des lymphocytes et assure le développement des réponses immunitaire adaptive [116].

- **IL3** : produite principalement par les lymphocytes TCD4 qui favorise l'expansion, dans la moelle osseuse, des pro- géniteurs immature de toutes les cellules sanguines. L'IL3 est également un facteur stimulant la formation de colonies pour de nombreuses lignées sanguines [117].

- **IL4** : sécrété par les par lymphocytes Th2 et basophiles et inhibeTh1 jouent un rôle de prolifération clonale des cellules B [115].

- **IL5** : produite par les lymphocytes TCD4 de typeTH2 et les mastocytes mononucléaire activés, qui stimule la croissance et la différenciation des éosinophiles et active les éosinophiles matures [118].

- **IL6** : produite par de nombreux types cellulaires comme les phagocytes mononucléaire activés, les cellules endothéliales et les fibroblastes [115], et qui intervient dans l'immunité innée et adaptative.l'Il6 stimule la synthèse hépatique des protéines de la phase aigüe de la

réaction inflammatoire et stimule la croissance des lymphocytes B producteur d'anticorps [119].

- **IL8** : possède des propriétés chimiotactiques et pro inflammatoires pour les neutrophiles et par les macrophages [120].

- **IL10** : sécrétés par des macrophages et Th2, joue un rôle d'inhibition Th1 et des sécrétions des cytokines [121].

- **IL12** : sécrété par des macrophages et les cellules B, joue un rôle d'activation des cellules NK et des lymphocytes T cytotoxiques et possède une activité anti tumorale ainsi qu'une lutte contre les phénomènes allergiques [122].

- **IL15** : assure le développement des cellules T et des cellules NK elle est responsable de l'induction de l'expression de l'IL8 par les macrophages et des neutrophiles activés [122].

Références bibliographique

- [1] **Ez-zohra NKHILI**, 2009. Polyphénols de l'Alimentation : Extraction, Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant. Thèse de doctorat, Université Cadi Ayyad Faculté des Sciences Semlalia, Marrakech, p1.
- [2] **KHAN M.K**, 2010. Polyphénols d'Agrumes (flavanones) : extraction de glycosides de la peau d'orange, synthèse de métabolites chez l'homme (glucuronides) et étude physico-chimique de leur interaction avec le sérum albumine. Thèse de doctorat, Université Marrakech, 169 p.
- [3] **L Sailler**, 2012. Corticoïdes immunomodulateurs immunosuppresseurs. Dove press Journal: *Drug design, development and therapy*, p1.
- [4] **Anthony Soyer M.B., B.S**, 2006. Immunobran et la lutte pour renforcer le système immunitaire. Ed Japan Functional Food Research Association (Jafra), p1
- [5] **Hanhineva K ., Törrönen R., Bondia-Pons I., Pekkinen J., Kolehmainen M., Mykkänen H and Poutanen H**, 2010. Impact of Dietary Polyphenols on Carbohydrate Metabolism. *Int. J. Mol. Sci*; 11, 1365-1402.
- [6] **Epifano F., Genovese S., Menghini L., Curini M**, 2007. Chemistry and Pharmacology of oxyprenylated secondary plant metabolites. *Phytochemistry* ; 68,939 - 953.
- [7] **Christian Jay-A**, 2011. Biomolécules d'origine végétale d'intérêts industriels : Les polyphénols..., cours ULBI 456 Licence L2, Université Montpellier 2 France, p16-23.
- [8] **Macheix J. J., Fleuriet A., Jay-Allemand C**, 2005. Les composés phénoliques des Végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Ed Presses Polytechnologiques et universitaires romandes, vii.
- [9] **Gee J.M., Johnson I.T**, 2001. Polyphenolic compounds: interactions with the gut and implications for human health. *Current Medicinal Chemistry*; 8, 1-182.
- [10] **Dacosta Y**, 2004. Les phytonutriments bioactifs. Ed Yves Dacosta. Paris, 317 p.
- [11] **Dai J., Mumper R. J**, 2010. Plant Phenolics: Extraction, Analysis and Their Antioxydant and Anticancer Proprieties. *Molécules* ; 15(10), 7313-52.

- [12] **Girotti-channu C**, 2006. Etude de la lipolyse et de synthèse des composés du Derme sous l'effet de la Cirsimarine, Flavone extraite de *Microtea Debilis*. Thèse de Doctorat, Institut national des sciences appliquées de Lyon, 127.
- [13] **Kening Y., Vincenzo D.L., Normand B**, 1995. Creation of a metabolic sink for tryptophan alters the phénylpropanoïde pathway and the susceptibility of potato to *Phytophthora infestans*. *The plant cell*; 7, 1787-1799.
- [14] **Ghasemzadeh A., Ghasemzadeh N**, 2011. Flavonoids and phenolic acids: Role and biochemical activity in plants and human. *Journal of Medicinal Plants Research*; 5 (31), 6697-6703.
- [15] **Floss H. G**, 1997. Natural products derived from unusual variants of the shikimate pathway. *Natural Product Reports*; 14, 433-434.
- [16] **Hoffmann L., Besseau S., Geoffroy P., Ritzenthaler C., Meyer D., Lapierre C., Pollet B. & Legrand M**, 2004. Silencing of hydroxycinnamoyl coenzyme a shikimate / quinate Hydroxycinnamoyltransferase affects phénylpropanoïde biosynthesis. *Plant cell*;16 (6), 1446-1465.
- [17] **Sarni-Manchado P., Cheynier V**, 2006. Les polyphénols en agroalimentaire, Ed. Lavoisier (Tec & Doc), Paris, P 2-10.
- [18] **Pawlowska A.M., De Leo. M., Braca A**, 2006. Phenolics of *Arbutus unedo* L. (Ericaceae) fruits: Identification of anthocyanins and gallic acid derivatives. *J. Agric. Food Chem* ; 54 (26), 10234-38.
- [19] **Harkati B**, 2011. «Valorisation et identification structurale des principes actifs de la plante de la famille asteraceae : *Scorzonera Undulata* ».thèse de doctorat, université Mantouri Constantine.
- [20] **Jurd L**, 1969. *Photochemistry*; 8,445-462.
- [21] **Voirin B**, 1983. *Photochemistry*; 22, 2107-2145.
- [22] **Markham K. R. and Mabry T. J**, 1975. In the *Flavonoids*, (Harborne J. B., Mabry T., and Mabry H. eds) Chapman and Hall London, 45.

- [23] **Waterhouse A. L., Lamuela-Raventos R. M.**, 1994. The occurrence of piceid, a stilbene glycoside in grape berries *Phytochemistry*; 37, 571-573.
- [24] **Karaali A., Boyacioğlu D., Günez G. & Özçelik B.**, 2004. Flavonoids in fruit and vegetables : their impact on food quality, nutrition and health—STREP or CA. European commission's the 6th framework programme for research. Istanbul technical university. Turkey.
- [25] **W –Erdman J., Balentine J. D., Arab L., Beecher G., Dwyer J. T., Folts J., Harnly. Holman J. P., L –Keen C., Mazza G., Messina M., Scalbert A., Vita J., Williamson G. & Burrowes J.**, 2007. Flavonoids and heart health: Proceeding of the ILSI North America Flavonoids workshop, Washington. *Journal of Nutrition*; 13, 718 -737.
- [26] **Smart R.C., Huang M.T., Chang R.L., Sayer J.M., Jerina D.M. & Conney A.H.**, 1986. Disposition of the naturally occurring ant mutagenic plant phenol, ellagic acid and its synthetic derivatives, 3-O-decylellagic acid and 3,3'-di-O-methylellagic acid in mice. *Carcinogenesis*; 7, 1663-1667.
- [27] **Bruneton J.**, 1997. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. Impr. CEE, 314-334.
- [28] **Dong H., Chen S-X., Kini M., XU H-X.**, 1998. Effects of Tannins from *Geum japonicum* on the Catalytic Activity of Thrombin and Factor Xa of Blood Coagulation Cascade. *J. Nat. Pro* ; 61, 1356-1360.
- [29] **Jean –Blain C.**, 1998. Aspects nutritionnels et toxicologiques des tanins *Rev. Méd. Vét*; 149, 911-920.
- [30] **Grayer R. J., Kimmins F.M., Padgham D. E., Harborne B. J., Rao R.D.V.**, 1992. Condensed tannins levels and resistance of groundnuts (*Arachis hypogea*) against *Aphis craccivora*. *Photochemistry* ; 31, N°11, 3795-3800.
- [31] **Hopkins W. G.**, 2003. *Physiologie végétale*. Édition De Boeck Supérieur, p 280.
- [32] **Krief S.**, 2003. Métabolites secondaires des plantes et comportement animal : surveillance sanitaire et observations de l'alimentation de chimpanzés (*pan troglodytes schweinfurthii*) en Ouganda, activités biologiques et étude chimique de plantes consommées. Thèse de doctorat. Brunoy, 237 p.

- [33] **Bahaz M. Et Rachadi H**, 2010. Quantification des principes actifs (Les composés Phénoliques) de *Rhazinolepis Lonadoides* Coss (Tichert): Mémoire de fin d'étude d'ingénieur (université de Ouargla).
- [34] **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.
- [35] **Lugasi A., Hovari J., Sagi k. et Biro L**, 2003. The role of antioxidant phytonutrient in the prevention of diseases *Acta, Biologica Szegedensis*, 1-4,119- 125.
- [36] **Annie B**, 2001. Larousse encyclopédie des plantes médicinales, 2 nd édition, Larousse/ Vuief Londres, 85- 129.
- [37] **Jean -Pierre N**, 1997. Plantes médicinales de nord de Madagascar et hmbotanique *Autakarassa information scientifique*.
- [38] **Jean-Philippe Z**, 2009. Les plantes en pharmacie, Ed. Dauphin, paris, p.1-184.
- [39] **Genevière M., Michel P., Francis P., Jean Charles S., Anne-Marle O., Hélène de Vecchy.,Bèrèngère A S., PAUL C., Emmanuel G ., Michel H .,Paul I ., Marc J .,Rémy., Jeanine I et al**, 2008. Les plantes médicinales.2édition, selection reader's digest .Paris .Bruxelles. Montréal. Zurich, p1-190.
- [40] **Taquet B**, 1985. Les mécanismes physiologiques de la réaction de défense du palmier à huile contre la fusariose vasculaire. Application à la recherche de nouveaux moyens de lutte. Thèse de Doctorat 3è cycle, Université Paris 6, France, 151 pp.
- [41] **Benhammou N., Atik B.F., Kadifkova p. T**, 2008. Antioxidant and antimicrobial activities of the *Pistacia lentiscus* and *Pistacia atlantica* extracts. *Afr. J. Pharm Pharmacol*; 2 (2), 22-28.
- [42] **Slinkard K., Singleton V L**, 1977. Total phenol analyses: automation and comparison with manual methods. *Am. J. Enol. Viticult*; 28, 49-55.
- [43] **Singleton V.L., Rossi J.A**, 1995. Colorimetry of total phenols with phospho molybdic phosphotungstic acid reagents. *American Journal of Enology and Viticulture*; 16, 144-158.

- [44] **Romani P., Pinelli C., Cantini A., Cimato. & Heimler D,** 2006. Characterization of Violetto di Toscana, a typical Italian variety of artichoke (*Cynara scolymus* L.). *J. Food Chem*; 95, pp221-225.
- [45] **Adesegun S. A., Fajana A., Orabueze C. I. & Coker H. A. B,** 2007. Evaluation of antioxidant properties of *Phaulopsis fascisepala* C B Cl (Acanthaceae). *Evidence based complementary and alternative medicine*; 6 (2), 227-231.
- [46] **Wong S.P., Leong L.P., William Koh. J.H,** 2006. Antioxidant activities of extracts of selected plants. *Food chemistry*; 99,775-783.
- [47] **Bate-Smith E. C., Swain T,** 1965. Recent developments in the chemotaxonomy of flavonoid compounds. *Lloydia*; 28, 313-331.
- [48] **Ribéreau-Gayon P, Stonestreet E,** 1966. Dosage des tanins du vin rouge et détermination de leur structure. *Annales de Chimie*, 48, 188-196.
- [49] **Wagner H., Blatt S,** 1996. *Plant drug analysis. A thin layer chromatography Atlas.* Springer (Ed). Munich, 384p.
- [50] **Kuntie V., Pejie N., Ivkovic B., Vugie Z., Ilie K., Micie S., Vukojevic V,** 2007. Isocratic R-P-HPLC method for rutin determination in solid oral dosage forms. *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*; 43,718-721.
- [51] **Bahorun T,** 1997. *Substances naturelles actives: la flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle.* Food and agricultural research council, Réduit, Mauritius, 83-94.
- [52] **Babar Ali. M., Hahn E.J., Paek K.Y,** 2007. Methyl Jasmonate and Salicylic Acid Induced Oxidative Stress and Accumulation of Phenolics in *Panax ginseng* Bioreactor Root Suspension Cultures. *Molecules*; 12, 607-621.
- [53] **Falleh H., Ksouri R., Chaieb K., Karray-Bouraoui N., Trabelsi N., Boulaaba M., Abdelly C,** 2008. Phenolic composition of *Cynara cardunculus* L. organs, and their biological activities. *C. R. Biologies*; 331, 372-379.
- [54] **Gomez-Caravaca A.M., Gomez-Romero M., Arraez-Roman D., Segura-Carretero A., Fernandez-Gutierrez A,** 2006. Advances in the analysis of phenolic

compounds in products derived from bees. *J Pharmaceutical and Biomedical Analysis*; 41, 1220-1234.

[55] **Martin S., Andriantsitohaina R,** 2002. Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*, 51,304-315.

[56] **Stagos D., Amoutzias G. D., Matakos A., Spyrou A., Tsatsakis A. M. & Kouretas D,** 2012. Chemoprevention of liver cancer by plant polyphenols. *Food and Chemical Toxicology*; 50, 2155–2170.

[57] **Bennani H., Fiet J. & Adlouni A.** 2009. Impact de l'huile d'argan sur le cancer de La prostate : étude de l'effet antiprolifératif des polyphénols. *Revue Francophone des Laboratoires* ; 416, 23-26.

[58] **Di Domenico. F., Foppoli C., Coccia R. & Perluigi M,** 2012. Antioxidants in cervical cancer: Chemopreventive and chemotherapeutic effects of polyphenols. *Biochimica ET Biophysica Acta* 1822:737–747.

[59] **Ames B N, Gold LS, Willett WC,** 1995. The causes and prevention of cancer. *Proc.Natl.Acad.Sci.USA*;92,5258-65.

[60] **Visioli F., Borsani L. et Galli C,** 2000. Diet and prevention of coronary heart Disease: the potential role of Phytochemicals. *Cardiovascular Research*; 47, 419–425.

[61] **Arts I. C. et Hollman P. C,** 2005. Polyphenols and disease risk in epidemiologic Studies. *Am. J. Clin. Nutr*; 81,317–325.

[62] **AKROUM S,** 2010. Etude Analytique et Biologique des Flavonoïdes Naturels. Thèse de Doctorat, Université Mentouri de Constantine –Algérie.

[63] **Mulvihill, E. E. et Huff, M. W,** 2010. Antiatherogenic properties of flavonoids: Implications for cardiovascular health. *Can. J. Cardiol*; 26,17A-21A

[64] **Lenoir, L.** 2011. Effet protecteur des polyphénols de la verveine odorante dans un Modèle d'inflammation colique chez le rat. Thèse de Doctorat, Université D'Auvergne.

- [65] **Funatogawa K, Hayashi S, Shimomura H, Yoshida T, Hatano T, Ito H, Hirai Y**, 2004. Antibacterial activity of hydrolysable tannins derived from medicinal plants against *Helicobacter pylori*. *Microbiol. Immunol* ; 48 (4), 251-61
- [66] **Ruggiero P, Tombola F, Rossi G, Pancotto L, Lauretti L, Del Giudice G, Zoratti M:(2006)** Polyphenols reduce gastritis induced by *Helicobacter pylori* infection or VacA toxin administration in mice. *Antimicrob. Agents Chemother*; 50 (7), 2550-52.
- [67] **Gerber M, Berta-Vanrullen I**, Soja et phytoestrogènes. *Arch. Pédiatrie* ; 13 (6) ,534-536.
- [68] **Lainé E, Hano C, Lamblin F** ,2007. Les lignanes phyto-œstrogènes du lin sont-ils des bienfaiteurs Méconnus ? *Phytothér* ; 5, 121-8.
- [69] **Vauzour, D., Rodriguez-Mateos, A., Corona, G., Oruna-Concha, M. J. & Spencer, J. P. E**, 2010. Polyphenols and human health: Prevention of disease and mechanisms of Action. *Nutrients*; 2, 1106-1131.
- [70] **Lenoir, L.** 2011. Effet protecteur des polyphenols de la verveine odorante dans un Modèle d'inflammation colique chez le rat. Thèse de Doctorat, Université D'Auvergne.
- [71] **Didry N., Pinkas M., et Torck M**, 1982. La composition chimique et l'activité Antibactérienne des feuilles de diverses espèces de *degaïndelia*. *PI med. Phytother.* XVI: 715.
- [72] **Hayase F., et Kato M**, 1984. Antioxydants compounds of sweet potatoes. *J. Nutri. Sci. vitaminol*; 30, 37-46.
- [73] **Ravn H., Andary C., Kovacs G. et Molgaard P**, 1984. Caffeic acid esters as in vitro inhibitors of plant pathogenic bacteria and fungi. *Biochimie. Syst. Ecol*; 17, 175-184.
- [74] **Mabry T. et Ulubelen A**, 1980. Chemistry and utilization of phenylpropanoides Including flavonoids, Coumarins and lignans. *J. Agric. Food Chem*; 28,188-196.

- [75] **Stavric B., Matula T,** 1992. Flavonoids in food: Their significance for nutrition and health. In *Lipid-Soluble Antioxidants: Biochemistry and Clinical Applications*. Ong, A.S.H., Packer, L., Eds.; Birkhäuser Verlag: Basel, Switzerland, p274-293.
- [76] **Das H., Wong J.et Lien E,** 1994. Carcinogenicity and cancer preventing activities of Flavonoides: A structure-system-activity-relationship (SSAR) analysis.
- [77] **Bidet D., Gagnault J., Girard P. et Trotin F,** 1987. Inflammation, allergie douleurs et acide arachidonique: du jardin des Hespérides à la cascade de l'acide arachidonique: les Flavonoides. *L'actualité chimique*, 89-97.
- [78] **Bruneton J,** 1993. *Pharmacognosie et phytochimie plantes médicinales*. Paris, France: Lavoisier, 278-279.
- [79] **Aruoma O.I., Spencer J.P.E., Butler J., et Hlliwel B,** 1995. Commèntary reaction of plant derived and syntitic antioxidants with trichloromethyl-peroxy radicals. *Free rad; Res*; 22,187-190.
- [80] **Masquelier J., Dumon M. et Dumas J,** 1979. Stabilisation des collagènes par des oligomères procyanidoliques. *Acta thérapeutique* ; 1, 101-104.
- [81] **Bahorun T,** 1997. *Substances naturelles actives: la flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle*. AMAS. Food and agricultural rsearch council. Reudit. Mauritius.
- [82] **De Oliveira M., Sampaio M., Simon F., Gibert B., et Mors W,** 1972. Antitumor activity of condensed flavenols. *An. Acad. Brazil*, 41-44.
- [83] **Brownlee H., Hedjer J. et Scott I,** 1992. Effects of a rangs of procianidins on the cocoa pathogen *Crinipallis perniciososa*. *Phys. Mol. Plant pathol*; 40, 227-232.
- [84] **Kreofsky T., Scalager G., Vuk-Pavlovic Z., Abraham & Rohrabach M,** 1992. Condensed tannins promotes the release of arachidonic acid from rabbit residents Alveolar macrophages. *Am. J. Resir. Cell. Mol. Boil*; 7,172-181.
- [85] **Okuda T., Kimura Y., Yoshida T.et Hatanv T,** 1983. Studies on the activities of tannins And Related coumpounds from medicinal plant and drugs. Inhibition effects of lipid peroxidation in mithchordria and microsome of liver. *Chem. Pharm. Bull*; 31, 1625-1631.

- [86] **Okamura H., Mimura A., et Yakou Y**, 1993. Antioxydant activity of Tannins and flavonoid in *Eucalyptus rostrata*. *Phytochem*; 33, 557-561.
- [87] **Bardeau T**, 2007. L'immunologie et de la définition de l'identité biologique. Ecole doctorale de philosophie, Université de Paris Panthéon – Sorbonne, P25
- [88] **Jean- Pierre R**, 2001. Immunologie 4^e édition, édition de Boeck université, p17
- [89] **Eric Espinosa**, 2006. Immunologie, édition Ellipses et Pascal Chillet, p18
- [90] **Parham P**, 2003. Le système immunitaire. Edition de Boeck université, Paris, 403p.
- [91] **Dolilo Bousta-er Raji**, 2001. Effets du stress expérimental sur les réponses comportementales, gastro-intestinale, immunitaire et endocrinienne : implications et interactions des récepteurs opioïdes et benzodiazépines dans les perturbations de l'immunité cellulaire chez la souris stressée. Thèse de doctorat, sciences pharmaceutiques, université de Metz, 202p
- [92] **Goitsuka R., Ohashi T., Ono K., Yasukawa K., Koishibara Y., Fukui H., Ohsugi Y., Hasegawa A**, 1990. IL-6 activity in feline infectious peritonitis. *Journal of immunology*, 144, 2599-2603.
- [93] **Mohamed Bakhouya**, 2005. Approche auto-adaptative à base d'agents mobiles et inspirée du système immunitaire de l'Homme pour la découverte de services dans les réseaux à grande échelle Thèse de doctorat, sciences pharmaceutiques. Université de Technologie de Belfort-Montbéliard et l'Université de Franche-Comté, 58.
- [94] **Lise Nuttin**, 2011. Étude du rôle des lymphocytes T régulateurs dans la régulation des réponses immunes anti tumorales induites par vaccination. Thèse de doctorat, université libre de Bruxelles, IRIBHM- LCCE, 74.
- [95] **Male D., Brostoff J., Roth D. B., Roitt I**, 2007. Immunologie Ed. Elsevier Masson, 7^{ème} édition, Paris, 624P.
- [96] **Homberg J.C**, 1999. Immunologie fondamentale, Ed. Estem, Paris, 232P.
- [97] **Male D**, 2005. Immunologie : aide-mémoire illustré. Edition de Boeck université, 4^{ème} édition, 140 P.
- [98] **Zinkl J.G**, 1981. The Leucocytes. *Vet. Clin. North. Am. Small. Anim. Pract* ; 11(2).

- [99] **Rabhi H**, 2001. manuel d'immunologie .Office des publications universitaires, 176 P.
- [100] **Bach J. F.et Chatenoud**, 2002. L'immunologie .4ème édition, 370 P.
- [101] **Medailles C**, 1996. Les plaquettes. Prat. Med. Chir. Anim. Cie ; 31(4).
- [102] **Emilie Bergereau**, 2010. Rôles des LT-CD8+ dans l'auto-immunité du SNC : influence des autres effecteurs de l'immunité adaptative, thèse doctorats, l'Université Paul Sabatier – Toulouse III, p17-18.
- [103] **Morin Yves**, 2001. Petit Larousse de la Médecine. Paris, 1087.
- [104] **Bach J.F**, 1986. Immunologie. Flammarion, Paris, 315.
- [105] **Fofana Souleymane**, 2005. Exploration biochimique sur le pouvoir immunogène de trois plantes en Côte d'ivoire : *Alstonia boonei* (Apocynaceae), *Mitragyna Coliata* (Rubiaceae) et *Terminalia catappa* (Combretaceae). Thèse de pharmacie, Bamako, 115, 3.
- [106] **Janeway C.A .et Travers P**, 1997. Immunobiologie, De Beck (ed), 2^{ème} édition, Paris, Bruxelles ,582P.
- [107] **Saidi Meryem**, 2011 Traitement de données médicales par un Système Immunitaire Artificiel Reconnaissance Automatique du Diabète. Mémoire de Magister .Informatique, université ABO ubakr belkaid–tlemcen ,24.
- [108] **Wonderling R., Powell T., Baldwin S., Morales T., Snyder S., Keiser K., Hunter S., Best E., Mcdermoti M.J., Milhausen M**, 2002. Cloning, expression, purification, and biological activity of five feline type I interférons. Veterinary Immunology and immunopathology; 89, 13-27.
- [109] **Willett B.J**, 1998. Handbook of vertebrate immunology.
- [110] **Argyle D.J., Harris M., Lawrence C., Mcbride K., Barron R., McGillivray C., Onions D.E.**, 1998. Expression of feline recombinant interferon- γ in baculovirus and demonstration of biological activity. Veterinary immunology and Immunopathology; 64, 97-105.
- [111] **Abul k., Abbas A. H.,Lichtman S. P**, 2013. Les bases de l'immunologie fondamentale et clinique ,4^{ème} édition anglaise Pr pierreL. Masson, Elsevier Masson SAS ,19P.

- [112] **Lawrence C.E., Callanan J.J., Willett B.J., Jarrett O**, 1995. Cytokine Production by cats infected with feline immunodeficiency virus: a longitudinal study. *Immunologie*; 85(4), 568-574.
- [113] **Cozzi P.J., Padrid P.A., Takeda J., Alagre M.L., Yukhi N., Leff A.R**, 1993. Sequence and functional characterization of feline interleukine-2. *Biochemical and Biophysical research and communications*; 194(3), 1038-1043.
- [114] **Schins V.E.C .J.,Haagmans B.L ., Horzinek M.C**, 1997. Cytokines in feline infection peritonitis /veterinary medicine, cab international, p265 -274.
- [115] **Dean G.A., Pedersen N.C**, 1998. Cytokine response in multiple lymphoid tissues during the primary phase of Feline Immunodeficiency Virus infection. *Journal of virology*; 72(12), 9436-9440.
- [116] **Padrid P.A., Quin Y.Q., Wells T.N.C., Solway J., Camoretti-Mercado B**, 1998. Sequence and structural analysis of feline interleukin-5 cDNA. *Am. J. Vet. Res*; 59(10), 1263-1269.
- [117] **Ohashi T., Goitsuka R., Watari T., Tsujimoto H., Hasegawa A**, 1992. Elevation of feline interleukin 6-like activity in feline immunodeficiency virus infection. *Clinical immunology and immunopathology*; 65, 207-211.
- [118] **Yang M.P., Lee K.J., Yun S.M., Kim J.H., KO I.K., Jeung E.B**, 2002. Feline Interleukin-8 expression in peripheral blood mononuclear cells induced by egg white Derivatives; *Veterinary immunology and immunopathology*; 86, 43-53.
- [119] **Ritchey J.W., Levy J.K., Bliss S.K., Tompkins W.A.F., Tompkins M.B**, 2001. Constitutive expression of types 1 and 2 cytokines by alveolar macrophages from feline Immunodeficiency virus-infected cats. *Veterinary immunology and immunopathology*; 79, 83-100.
- [120] **Kiniwa M.,Gatel Y. M., Gubler U., Chizzontte R., Fargeas C.,Delespesse G**, 1992. Recombinant Interleukin-12 suppresses the synthesis of Immunoglobulin E by Interleukin-4 stimulated human lymphocytes. *J. Clin. Invest*; 90, 262-266.
- [121] **Dean G.A., Barger A., La Voy A**, 2005. Cloning and expression of feline Interleukin 15. *Cytokine*; 29, 77-83.

[122] **Selles Chaouki**, Valorisation d'une plante médicinale à activité antidiabétique de la région de Tlemcen : *Anacyclus pyrethrum* L. Application de l'extrait aqueux à l'inhibition de corrosion d'un acier doux dans H₂SO₄ 0.5M. Thèse de doctorat, chimie physique, Université Abou Bekr Belkaid Kaid. Tlemcen, p15.

[123] **Karasawa, K., Uzuhashi, Y., Hirota, M., Otani, H. A**, 2011. matured fruit extract of date palm tree (*Phoenix dactylifera* L.) stimulates the cellular immune system in mice. *J. Agric. Food Chem* ; 59. 11287–11293.

[124] **John C.M., Sandrasaigaran P., Tong, C.K., Adam A., Ramasamy R**, 2011. Immunomodulatory activity of polyphenols derived from *cassia auriculata* flowers in aged rats. *Cell Immunol* ; 271. 474–479.

[125] **Robinson, D.S., Larche, M., Durham, S.R**, 2004. Tregs and allergic disease. *J. Clin. Investig* ; 114. 1389–1397.

[126] **Zunino S.J., Storms D.H**, 2009. Resveratrol alters proliferative responses and apoptosis in human activated b lymphocytes in vitro. *J. Nutr* ; 139. 1603–1608.

[127] **Hassanain, E., Silverberg, J.I., Norowitz, K.B., Chice, S., Bluth, M.H., Brody, N., Joks, R., Durkin, H.G**, 2010. Smith-Norowitz, T.A. Green tea (*Camelia sinensis*) suppresses b cell production of ige without inducing apoptosis. *Ann. Clin. Lab. Sci* ; 40. 135–143.

[128] **Gonzalez R., Ballester I., Lopez-Posadas R., Suarez, M.D., Zarzuelo A., Martinez-Augustin O., Sanchez de Medina F**, 2011. Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation. *Crit. Rev. Food Sci. Nutr* ; 51. 331–362.

[129] **Olivera A., Moore T.W., Hu, F., Brown, A.P., Sun, A., Liotta D.C., Snyder J.P., Yoon, Y., Shim, H**, 2012. Marcus, A.I.; et al. Inhibition of the NF-kappaB signaling pathway by the curcumin analog, 3,5-bis(2-pyridinylmethylidene)-4-piperidone (ef31): Anti-inflammatory and anti-cancer Properties. *Int. Immunopharmacol* ; 12. 368–377.

[130] **Essafi-Benkhadir, K., Refai, A., Riahi, I., Fattouch, S., Karoui, H., Essafi, M**, 2012. Quince (Regulation of proinflammatory mediators via nf-kappab and p38 mapk-dependent mechanisms in raw 264.7 macrophages by polyphenol components isolated from korea *lonicera japonica* thunb) peel polyphenols modulate lps-induced

inflammation in human thp-1-derived macrophages through NF-kappaB, p38mapk and akt inhibition. *Biochem. Biophys. Res. Commun* ; 418. 180–185.

[131] **Wang, K., Ping, S., Huang, S., Hu, L., Xuan, H. Zhang, C., Hu, F**, 2013. Molecular mechanisms underlying the in vitro anti-inflammatory effects of a flavonoid-rich ethanol extract from Chinese propolis (poplar type). *Evid. Based Complement. Altern. Med*; 127 -672.

[132] **Park, K.I., Kang, S.R., Park H.S., Lee D.H., Nagappan, A., Kim J.A., Shin S.C., Kim, E.H., Lee W.S., Chung, H.J**, 2012. Regulation of proinflammatory mediators via NF-kappaB and p38 mapk-dependent mechanisms in raw 264.7 macrophages by polyphenol components isolated from Korea *Lonicera japonica* Thunb. *Evid. Based Complement. Altern. Med*; 2012. 828521.

[133] **Soromou L.W., Zhang Z., Li R.; Chen, N., Guo, W., Huo, M., Guan, S., Lu, J., Deng, X**, 2012. Regulation of inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-stimulated raw 264.7 murine macrophage by 7-O-methyl-naringenin. *Molecules*; 17 .3574–3585.

[134] **Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC**, 2000. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol Rev* ; 52. 673– 751.

[135] **Kanashiro A., Souza J.G., Kabeya L.M., Azzolini A.E., Lucisano-Valim Y,M**, 2007. Elastase release by stimulated neutrophils inhibited by flavonoids: importance of the catechol group. *Z Naturforsch*, 62.

[136] **Mookerjee B.K., Lee T.P., Logue G.P., Lippes H.A., Middleton.E**, 1986. The effects of flavonoids on human lymphocyte proliferative responses. *Prog. Clin. Biolo. Res*; 213: 511-20.

[137] **Namgoong S.Y., Son K. H., Chang H.W., Kang S.S., Kim H.P**, 1994. Effects of naturally occurring flavonoids on mutagen-induced lymphocyte proliferation and mixed lymphocyte culture. *LifeSci*; 54(5): 313-20.

[138] **Geng J.Y., Zhang B., Lotz M**, 1993. Protein tyrosine kinase activation is required for lipopolysaccharide induction of cytokines in human blood monocytes. *J Immunol*; 151. 6692–700.

- [139] **Brownetic J.P. A**, 1980. Review of genetic effects of naturally occurring flavonoids, anthraquinones and related compounds. *mutat Res*; 75:243-277.
- [140] **Berg P.A., and Daniel P.T**, 1988. Effect of flavonoids compounds on the immurrepnspe, in plant flavonoids in biology and medicine II : biochemical ,cellula and medicinal properties (CodyV ,Middleton E,Harborne JB and Beretz A eds) 157 -171 .Alan R .liss ,Inc ;New York.
- [141] **Middleton E, Drzewiecki G, and krishnarao D**, 1992. .Effect of flavonoids on immune and inflamatory cell function *biochem pharmacol* ; 43 :1167-1179.
- [142] **Middleton E. J., Drzewiecki G**, 1984. Flavonoid inhibition of human basophil histamine release stimulated by various agents. *Biochem. Pharmacol* ; 33(21): 3333-8.
- [143] **Milane H**, 2004. La quercétine et ses derives: molécules à caractère peroxydant ou thérapeutiques. These de doctorat, Université Louis Pasteur Strasbourg I, 155p.
- [144] **Limasset.B, Le doucen C, Dore J.C .H, Ojasoo T, Damon M, De paulet A. C**, 1993. Effects of flavonoids on the release of reactive oxygen species by stimulated human neutrophils. *Biochem. Pharmacol*; 46(7): 1257-71.
- [145] **Gamet-Payrastre, L., Manenti S., Gratacap, M.P., Tulliez, J., Chap, H., Payrastre, B**, 1999. Flavonoids and the inhibition of PKC and PI3 –kinase.*Gen Pharmacol*; 32 :279-286.
- [146] **Renaud S., De Lorgeril M**, 1992. Wine, alcohol, platelets, and the frenchparadox forcoronary heart disease - *Lancet*; 339. 1523-1526.
- [147] **Petroni A, Blasevich M, Salami M, Papini N, Montedoro G.F, Galli C** ,1995. Inhibition of platelet aggregation and eicosanoidproduc ti on by phenolic components of olive oil *Thromb. Res*; 78: 151-160.
- [148] **Abuamsha R., Croft K.D., Puddey I.B., Proudfoot J.M., Beilin L**, 1996. Phenolic content of various beverages determines the extent ofinhibition of human serum and low-density lipoprotein oxidation in vitro: identification and mechanis m of action of some cinnamic aciderivatives from red wine - *J. Clin. Sci*; 91, 449-458.
- [149] **Falchetti, R., Fuggetta, M.P., Lanzilli, G., Tricarico, M., and Ravagnan, G**, 2001. Effects of resveratrol on human immune cellfunction. *Life Sci* ; 70: 81-96.

- [150] **Gao, X. Xu. Y X., Janakiraman, N.,Chapman, RA., and Gautam, S.C**, 2001. Immunomodulatory activity of resveratrol: suppression of lymphocyte proliferation, development of cell-mediated cytotoxicity, and cytokine production. *Biochem Pharmacol* ; 62: 1299-1308 .
- [151] **Gao, X, Deeb, D, Media, J, Divine, G, Jiang, H, Chapman, R .A, and Gautam, S.C** ,2003.Immunomodulatory activity of resveratrol: discrepant in vitro and in vivo immunological effects. *Biochem Pharmacol* ; 66: 2427-2435.
- [152] **Zhong, M., Cheng, G.F., Wang, W.J., Guo, Y., Zhu, X.Y., Zhang, J.T**, 1999. Inhibitory effect of resveratrol on interleukin 6 release by stimulated peritoneal macrophages of mice. *Phytomedicine* ; 6: 79-84.
- [153] **Shen, F.,Chen,S.J., Dong, X.J., Zhong, H, Li, Y.T., and Cheng, G.F**, 2003. Suppression of IL-8 gene transcription by resveratrol in phorbol ester treated human monocytic cells. *J Asian Nat ProdRes* ; 5: 151-157.
- [154] **Marshall M. E., and Hollingsworth P., Proc. A.A.C.R.**, 1987. 28,338.
- [155] **Marshall, M. E., Riley, L. Rhodes, J., Eicchom, T. Jennings, D., Cibull, M. and Thompson J., Proc. A.A.C.R**, 1987. 28,186.
- [156] **Zanker K. S. Blumel, G. Lange, J. and Siewert J. R**, 1984. *Drugs Exptl. Clin. Res*; X (11), 767-774.
- [157] **Marshall M. E., Riley,L. K., Rhoades J., Eichhom T., Jennings, C. D., Cibule, M. and J., Thompson,J**, 1989. *Biol. Response Mod*; 8 (1), 62-68.

Résumé

Les polyphénols sont les métabolites secondaires les plus importants dans les plantes et sont obtenue par l'extraction, en plus de leur utilisation comme des conservateurs dans les denrées alimentaires en remplaçant les antioxydants de synthèse, ils interviennent aussi pour moduler les fonctions immunitaires.

L'immunité d'un organisme est assurée par un ensemble de mécanismes de défense découlant d'une coopération moléculaire et cellulaire pour réagir rapidement et assurer une protection efficace contre les micro-organismes étrangers.

Mais l'organisme ne peut pas parfois se défendre seul, il est nécessaire de trouver de nouvelles armes à travers l'alimentation comme les aliments riche en composés phénoliques qui compris un grand nombre de composés biologiquement actives.

Notre étude est une recherche bibliographique qui consiste à synthétiser maximum de résultats qui confirment l'efficacité de ces composés phénoliques, sur le système immunitaire. Ces composé précieux peuvent induire une réponse immunitaire humorale, et cellulaire et stimuler les cellules de l'immunité comme ils peuvent être utilisé à la place des remèdes de plusieurs maladies telles que : le cancer, diabète, inflammation

Mots clé : antioxydants, polyphénols, système immunitaire, les maladies immunitaires

Summary

the Polyphenols are the most important products of secondary metabolism of plants they obtained by extraction, in addition to their use as preservatives in foods by replacing synthetic antioxidants, also works for the modulated immune function.

The immunity of an organism is ensured by a set of defense mechanisms resulting from molecular and cellular cooperation to respond quickly and provide effective protection against foreign microorganisms.

But the body can not defend itself sometimes it is necessary to find new weapons through food such as foods rich in phenolic compounds including many biologically active compounds.

Our study involves many scientific studies that supports the effectiveness of these phenolic compounds on the immune system as it works to turn the induction of humoral and cellular and stimulate macrophages also play an important role in the treatment of many diseases such as illness like diabetes, and cancer, inflammation

ملخص:

تعتبر المركبات الفينولية من أهم منتجات الايض الثانوي للنبات يمكن الحصول عليها عن طريق الاستخلاص فبالإضافة إلى استخدامها كمواد حافظة في المواد الغذائية عن طريق استبدال المواد المضادة للاكسدة الاصطناعية فهي أيضا من أهم المركبات المعدلة للوظائف المناعية

حيث تؤمن مناعة الجسم بمجموعة من آليات دفاعية تنجم عن تعاون جزيئي و خلوي من اجل المقاومة سريعا ولضمان حماية فعالة ضد اللاجسام الغريبة لكن الجهاز العضوي أحيانا لا يستطيع المواجهة وحيدا يحتاج إلى وجود أسلحة دفاع أخرى عبر التغذية مثل الاغذية الغنية بالمركبات الفينولية التي تمثل اكبر فئة نشيطة بيولوجيا.

دراستنا اعتمدت على العديد من الدراسات العلمية التي تؤكد مدى فعالية هذه المركبات الفينولية على الجهاز المناعي حيث تعمل على تنشيطه من خلال تحريض الاستجابة المناعية الخلوية و الخلطية وتحفيز البالعات كما لها دور هام في علاج العديد من الأمراض كمرض السرطان, داء السكري, الالتهابات