

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة 8 ماي 1945 قالمة

Université 8 Mai 1945 Guelma

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la terre et de l'Univers



Mémoire en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Science Biologique

Département : Biologie

Spécialité : Biochimie Appliquée

Thème

Evaluation de l'effet pro-oxydant de la plante *inula viscosa in vitro*

Présenté par : AYAT Amina

BOUCHELAGHEM Wiem

Devant le jury composé de :

President Dr. OUMMDOUR Abed Elkader **MCA** Université de Guelma

Examinateuse Dr. ZIDI Sourour **MCB** Université de Guelma

Encadrant Dr. BOUSSENANE Nadia .H **MCB** Université de Guelma

Juin 2024

Remerciements

En premier lieu, nous remercions notre seigneur « ALLAH », qui par sa volonté a rendu possible la réalisation de notre travail, en nous accordant la force, le courage et la persévérence d'aller jusqu'au bout de notre projet

Tout d'abord, nous remercions sincèrement les membres du jury, Monsieur **OUMMDOUR Abd Elkader** et **Madame ZIDI Sourour** pour leur disponibilité, leur temps et leur bienveillance lors de l'évaluation de ce mémoire.

Nous remercions chaleureusement notre encadrant **Madame BOUSSENANE**, pour son encadrement précieux, ses conseils avisés et son soutien constant tout au long de ce projet.

Nous sommes également reconnaissants envers tout le personnel administratif de l'université, spécifiquement le personnel du laboratoire **Madame Nassima** et **Madame Ratiba**, pour leur accueil chaleureux, leur assistance et leur patience.

Dédicace

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut... Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, Le respect, la reconnaissance...je dédie ce modeste travail

A ma très chère mère

A celle qu'a tout sacrifier tout fait et était avec moi pas par pas dés je suis venu dans ce monde et pour que je suis la aujourd'hui, ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A Mon très cher père

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager, que ce travail traduit ma gratitude et mon affection, j'ai fait de mon mieux pour que tu gardes la tête haute fière de moi.

A mes frères

Mouhamed Cherif et Aymen, lumière de ma vie si vous n'étiez pas je ne serai jamais, merci de m'encourager d'avancer et me pousse de faire mieux.

A ma très cher partenaire

Ma sœur Wiem, c'est grâce à notre partenariat, à notre esprit d'équipe et notre amitié que nous avons pu mener à bien ce travail. C'est un grand plaisir de travailler avec toi

A mes chers amis

Qui on partagées les bons et horribles moments durant ces années Manar, Sara, Imane, et Ikram

Et à tout qu'ont soutenu ce travail de près et de loin.

Amina

Dédicace

A ma très chère mère

Ton amour inconditionnel et ton soutien sans faille ont toujours été ma source d'inspiration. À travers les hauts et les bas, tu as été mon roc, ma confidente et ma meilleure amie. Merci pour tous les sacrifices que tu as faits pour moi et pour les innombrables façons dont tu as enrichi ma vie. Que ces mots captent une fraction de l'amour et de la gratitude que je ressens pour toi

A mon très cher père

Ta sagesse, ta bienveillance et ton amour inconditionnel ont été les piliers de ma vie. Merci pour chaque instant partagé, pour chaque conseil donné et pour chaque sourire offert

A mon mari

Khaled merci d'être à mes côtés et pour tes encouragements, et ton soutien continu qui m'ont accompagné tout au long du travail

A mes chers frères et sœurs

Ce mémoire est dédié à notre lien indéfectible. Chacun de vous a apporté une contribution unique à ma vie

A mon binôme

Ma belle-sœur Amina, nous avons pu accomplir ce travail grâce à notre forte amitié et je suis reconnaissante de travailler avec toi Merci pour chaque moment partagé, chaque défi que nous relevons ensemble, notre partenariat est vraiment spécial.

A mes amis

Maram, Sara, Ikram et Imane

Wiem

Résumé

L'objectif principal de notre travail de recherche était d'évaluer la capacité pro-oxydante *in vitro* de la plante *inula viscosa*, qui est une plante de la famille des Asteraceae largement utilisée dans la médecine traditionnelle pour traités plusieurs pathologies.

Nous avons détaillé les méthodes et le matériel expérimental employés pour évaluer l'effet pro-oxydant de *l'inula viscosa* en laboratoire. Cela inclut la préparation des échantillons à partir de parties spécifiques de la plante, telles que les feuilles, ainsi que les techniques de lavage, de broyage, de conservation et de lyophilisation.

Nous avons réalisé diverses analyses, y compris le calcul du rendement, le screening phyto-chimique, ainsi que des études spécifiques comme le dosage de la catalase et du GSH. Ces tests ont permis de mesurer les marqueurs du stress oxydatif dans les cellules ou les tissus traités (hépatique, rénaux et pulmonaires), afin d'évaluer l'activité pro-oxydante de *l'inula viscosa*.

Un rendement de 1,1% a été obtenu suite à la préparation de l'intrait, *d'inula viscosa*.

Le screening phyto-chimique a montré la présence des alcaloïdes, flavonoïdes, tannins, saponosides et des mucilages.

En outre, les dosages effectués pour évaluer l'activité pro-oxydante de *l'inula viscosa* sur les marqueurs du stress oxydatif dans les tissus hépatiques, pulmonaires et rénaux des rats ont révélé une diminution de l'activité de la catalase, ainsi une variation significative du taux de GSH.

Les résultats et la discussion ont approfondi notre compréhension de l'effet pro-oxydant de cette plante médicinale, fournissant des informations précieuses pour son utilisation potentielle dans le traitement de diverses affections liées au stress oxydatif.

Mots clé : *Inula viscosa* - effet pro-oxydant - foie - poumons - reins – rat – *in vitro*.

Abstract

The main objective of our research was to evaluate the pro-oxidant capacity *in vitro* of the *inula viscosa* plant, which is a plant of the Asteraceae family that is widely used in traditional medicine to treat several pathologies.

We detailed the methods and experimental material used to evaluate the pro-oxidant effect of *inula viscosa* in the laboratory. This includes preparing samples from specific parts of the plant, such as leaves, as well as washing, grinding, preserving and freeze-drying techniques.

We performed various analyses, including yield calculation, as well as specific studies such as catalase and GSH assay. These tests were used to measure markers of oxidative stress in treated cells or tissues (hepatic, renal and pulmonary), in order to assess the pro-oxidative activity of *inula viscosa*.

A yield of 1.1% was obtained following the extraction of the input, *inula viscosa*. Phytochemical screening showed the presence of alkaloids, flavonoids, tannins, saponosides and mucilages.

In addition, assays performed to assess the pro-oxidative activity of *inula viscosa* on markers of oxidative stress in liver, lung and kidney tissues of rats revealed a decrease in catalase activity, thus a highly significant decrease in GSH rate.

The results and discussion furthered our understanding of the pro-oxidant effect of this medicinal plant, providing valuable information for its potential use in the treatment of various conditions related to oxidative stress.

Keswords: *Inula viscosa* - pro-oxidant effect- liver - lung - kidney - rat - *in vitro*.

ملخص

الهدف الرئيسي من بحثنا هو تقييم القدرة المؤكسدة *in vitro* لنبات *Inula viscosa* ، وهو نبات من عائلة Asteraceae يستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي لعلاج العديد من الأمراض .

قمنا بتفصيل الطرق والمواد التجريبية المستخدمة لتقييم تأثير التأكسد الأولي لـ *Inula viscosa* في المختبر. ويشمل ذلك إعداد عينات من أجزاء محددة من النبات، مثل الأوراق، وكذلك تقنيات الغسيل والطحن والحفظ والتجميف.

أجرينا تحليلات مختلفة، بما في ذلك حساب العائد، والفحص الكيميائي النباتي، بالإضافة إلى دراسات محددة مثل مقاييس la GSH و catalase . تم استخدام هذه الاختبارات لقياس علامات الإجهاد التأكسدي في الخلايا أو الأنسجة المعالجة (الكبد والكلى والرئة)، من أجل تقييم نشاط الأكسدة لـ *Inula viscosa* .

تم الحصول على عائد بنسبة 1.1% بعد إعداد مدخلات الـ *Inula viscosa*. أظهر الفحص الكيميائي النباتي وجود les mucilages و les saponosides و tannins و les flavonoides و galcaloïdes

بالإضافة إلى ذلك، كشفت المقاييس التي أجريت لتقييم النشاط المؤيد للأكسدة لـ *Inula viscosa* على علامات الإجهاد التأكسدي في أنسجة الكبد والرئة والكلى للفران عن انخفاض في نشاط la catalase ، وبالتالي اختلاف كبير في معدل GSH.

عمقت النتائج والمناقشة فهمنا للتأثير المؤكسد لهذا النبات الطبيعي، مما يوفر معلومات قيمة لاستخدامه المحتمل في علاج مختلف الحالات المرتبطة بالإجهاد التأكسدي.

الكلمات المفتاحية: *Inula viscosa* - التأثير المؤيد للأكسدة - الكبد - الرئتين - الكلى - الفئران - *in vitro* .

Sommaire

Remerciements
Dédicace
Résumé
Liste des tableaux
Liste des figures
Liste des abréviations
Introduction

Chapitre I:Inula Viscosa et le stress oxydant

I. Présentation de la plante <i>Inula viscosa</i>	4
1. Définition	4
2. Noms vernaculaires	4
3. Répartition géographique	5
4. Description botanique de la plante	6
4.1. La floraison	6
4.2. Classification botanique	6
5. Utilisation traditionnelle.....	7
6. Les activités biologiques	8
6.1. Activité antibactérienne.....	9
6.2. Activité Antiprolifératif ou anticancéreuse	9
6.3. Activité anti inflammatoire	9
6.4. Effet antihypertenseur	9
6.5. L'activité anti oxydante et antidiabétique :	9
7. La composition chimique	10
7.1. Les métabolites primaires.....	10
7.1.1.Les glucides.....	10
7.1.2.Les lipides,	10

7.1.3.Les acides aminés.....	10
7.2.Les métabolites secondaires	10
7.2.1.Les alcaloïdes	10
7.2.2.Les composés phénoliques	11
7.2.2.1.Les flavonoïdes	11
7.2.2.2.Les tanins.....	11
7.2.2.3.Les coumarines.....	11
7.2.2.4.Les saponines	12
7.2.2.5.Les quinones.....	12
7.2.3. Les terpénoïdes.....	12
8. Les huiles essentielles	12
II. le stress oxydant.....	13
1. Généralité	13
2. Les radicaux libres	14
2.1. Les radicaux primaires	15
2.2. Les radicaux secondaires.....	15
3. Origine des radicaux libres.....	16
4. Types des radicaux libres	16
4.1. Les espèces réactives de l'oxygène	16
4.1.1. Les espèces réactives non radicalaires	17
4.1.1.1. Peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂)	17
4.1.1.2. L'oxygène singulet (¹ O ₂).....	17
4.1.1.3. Peroxynitrite (ONOO ⁻).....	17
4.1.2. Les espèces réactives radicalaires	17
4.1.2.1. Radical hydroperoxyde (HO ₂ ⁻).....	17
4.1.2.2. Anion superoxyde (O ₂ ^{·-}).....	18
4.1.2.3. Radical Hydroxyle (HO ⁻)	18

5. Principales cibles biologiques des ERO	19
6. Les défenses antioxydantes	20
6.1. Système antioxydant enzymatique	21
6.1.1. Catalase	21
6.1.2. Glutathion Peroxydase (GPx).....	22
6.1.3. Superoxyde dismutase (SOD)	22
6.2. Système de défense non enzymatique	22
6.2.1. Vitamine C	22
6.2.2. Vitamine E ou tocophérol.....	22
6.2.3. Le glutathion GSH	22
6.2.4. Vitamine A (les caroténoïdes).....	23
7. Stress oxydatif et pathologies humaines	23

Chapitre II:Matériel et méthodes

1. Matériel biologique	25
1.1. Matériel végétal	25
1.2. Matériel Animal	25
2. Méthodes	26
2.1. Préparation de l'intraiat.....	26
2.1.1. Le lavage	26
2.1.2. Broyage	26
2.1.3. Conservation.....	27
2.1.4. Lyophilisation.....	27
2.1.5. Détermination du rendement	27
2.2. Extraction des organes des rats	27
3.1. Screening phytochimiques	28
3.1.1. Alcaloïdes.....	28
3.1.2. Tanin.....	29

3.1.3. Flavonoïdes	29
3.1.4. Saponosides	29
3.1.5. Composés réducteurs.....	29
3.1.6. Oses et holosides	29
3.1.7. Mucilages	30
3.2. Dosage calorimétrique.....	30
3.2.1. Préparation de la fraction cytosolique des cellules hépatique, pulmonaire et rénal.....	30
3.2.2. Dosage de l'activité enzymatique de la catalase	30
3.2.3. Mesure de la concentration du Glutathion réduit cytosolique (GSH)	31

Chapitre III: Résultats et Discussion

1. Rendement de l'extraction	33
2. Analyse qualitative	34
2.1. Screening phyto-chimique.....	34
2.2. Dosage de l'activité enzymatique de la catalase	37
2.3. Dosage du GSH	39
Conclusion.....	43
Référence bibliographie :	45

Liste des tableaux

Tableau 1: Différents noms attribués sur la plante <i>inula viscosa</i>	4
Tableau 2: Classification <i>d’Inula viscosa.L</i>	7
Tableau 3: les effets biologique d’espèces <i>Inula viscosa</i>	8
Tableau 4: Les huiles essentielles trouvées dans la plante <i>inula viscosa</i>	12
Tableau 5: Sources de stress oxydant endogènes et exogènes	16
Tableau 6: Principales ERO radicalaires et non radicalaires	19
Tableau 7: Résultats de l’étude phyto-chimique.....	34

Liste des figures

Figure 1: Répartition géographique d' <i>inula viscosa</i> (L)	5
Figure 2: <i>Inula viscosa</i> (photo personnelle)	6
Figure 3: Stress oxydant : Déséquilibre de la balance oxydative.....	13
Figure 4: Représentation d'un radical libre.....	14
Figure 5: Les antioxydants neutralisent les radicaux libres grâce au don d'électron.....	14
Figure 6: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie	15
Figure 7: Les différentes cibles des Espèces Réactives de l'Oxygène	20
Figure 8: Aperçu des différentes espèces oxygénées activées (EOA) et des antioxydants régulateurs de leur production.....	21
Figure 9: Les maladies humaines liées au stress oxydatif.....	23
Figure 10: Les feuilles d' <i>inula viscosa</i>	25
Figure 11: Le rat de laboratoire utilisé	26
Figure 12: le lavage	26
Figure 13: Feuilles broyées	27
Figure 14: L'intrai récupérer.....	27
Figure 15: la poudre obtenue.....	27
Figure 16: Extraction des organes (foies, poumon, reins)	28
Figure 17: cytosol obtenu.....	30
Figure 18: Rendement de l'extraction d' <i>inula viscosa</i>	33
Figure 19: Variation de l'activité de la catalase dans le cytosol hépatique après ajour des différentes concentrations de l'intrai.....	37
Figure 20: Variation de l'activité de la catalase dans le cytosol rénal après ajour des différentes concentrations de l'extrait	38
Figure 21: Variation de l'activité de la catalase dans le cytosol pulmonaire après ajour des différentes concentrations de l'extrait	38
Figure 22: Courbe d'étalonnage de la GSH	39
Figure 23: Variation des taux de GSH dans le cytosol hépatique, pulmonaire et rénal après l'ajout de différentes concentrations de l'extrait	40

Liste des abréviations

µl : Microlitre

ADN : Acide désoxyribonucléique

RO° : Alkoxyle

AO : agent oxydant

CAT : Catalase

CO2°- : Dioxyde de carbone

DTNB : 5,5'ditthiobis 2(acide Nitrobenzoïque)

DO : Densité optique

EOA : Espèces oxygénées actives

ERO : Espèces réactives oxygénées

EA : Extrait aqueux

Fe 3+ : Ion ferrique

Fe2+ : Ion ferreux

g : Gramme

GGPP : Géranylgeranylpyrophosphate

GSH : Glutathion réduit

GSSG : Glutathion oxyde

GPx : Glutathion Peroxydase

H⁺: Proton

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène

HO• : Radical hydroxyle

HOCl : Acide hypochlorique

mg : Milligramme

mg/g : Milligramme par gramme

nm : Nanomètre

NO₂ : Dioxyde d'azote

O₂: Oxygène.

O₂°-: Anion superoxyde

ONOOH : Nitroperoxyde

ONOO⁻ : Peroxynitrite

O₃ : Ozone

RO₂° : Peroxyle

ROS : reactive oxygen species

SOD : Superoxyde dismutase

TNB : Acide thionitrobenzoïque

Introduction

Introduction

Depuis longtemps, les êtres humains ont exploité diverses ressources de leur environnement pour traiter et guérir diverses maladies (**Lee., 2004**).

Selon l'OMS, environ 81% de la population mondiale utilise actuellement des remèdes à base de plantes comme principale forme de soins de santé. Ces médicaments à base de plantes restent populaires et jouent un rôle significatif dans le commerce international (**Cordell et Colvard, 2005**).

L'Homme a découvert la capacité des plantes à soigner grâce à l'observation et à l'expérience à travers les âges, donnant naissance à la discipline de la phytothérapie, qui consiste à traiter les maladies par les plantes. Dans les pays sous-développés, où le coût des produits pharmaceutiques est élevé ce qui incite la population à recourir à la phytothérapie (**Cstroua., 1985**), l'OMS considère la phytothérapie comme une médecine alternative (**Sebai et Boudalim, 2012**).

De nos jours, l'utilisation des plantes médicinales est devenue répandue, car de nombreuses molécules de synthèse ont montré leurs limites. Environ 25 % des médicaments utilisés dans les pays développés sont directement ou indirectement dérivés des plantes, en raison de leur moindre agressivité pour l'organisme et de l'absence d'effets secondaires (**Ramli., 2013**).

Les extraits bruts des plantes sont de plus en plus étudiés en tant que source potentielle de molécules naturelles bioactives, notamment pour leur utilisation dans la protection des végétaux (**Boukemaya., 2016**).

La position géographique de l'Algérie et ses conditions climatiques variées en font un environnement propice à l'apparition de diverses espèces de plantes aromatiques et médicinales, dont la composition chimique varie selon les régions du pays (**Haoui et al., 2015**).

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) sont des molécules naturellement générées dans les organismes vivants. Toutefois, un déséquilibre entre leur production et les systèmes antioxydants de défense peut causer un stress oxydatif, lié au développement de maladies notamment le cancer.

Partant de nombreux travaux récents ayant en effet montré les effets pro-oxydants de beaucoup de métabolites secondaires dans les graines, les racines et les feuilles de nombreuses espèces végétales, ces derniers sont utilisés comme agents cytotoxiques.

Introduction

En effet une production importante de radicaux libres oxygénés pouvant menacer la vie de la cellule tumorale. Ces substances naturelles constituent actuellement une nouvelle approche thérapeutique anti-tumorale. Certaines recherches indiquent qu'une diminution du stress oxydatif est bénéfique alors que d'autres prouvent qu'en l'augmentant il est possible d'augmenter aussi la longévité. C'est le paradoxe du stress cellulaire.

Dans cette optique, nous sommes intéressés aux feuilles *d'inula viscosa* une plante très répandue poussant à l'état sauvage et ayant prouvé plusieurs activités pharmacologiques dont l'activité anti-oxydante est la plus étudiée. Nous avons ciblé le cytosol du tissu hépatique, pulmonaire et rénal pour préciser le rôle qu'elle devrait jouer dans l'apparition d'un stress oxydatif. Notre recherche est réalisée sur le rat Wistar albinos *in vitro*.

Dans la première partie, nous aborderons les différentes connaissances bibliographiques sur *inula viscosa* et le stress oxydant. Dans la partie expérimentale, nous développerons les matériels et les méthodes analytiques utilisées pour l'extraction, le rendement, le dosage colorimétrique de polyphénols et flavonoïdes, l'activité anti-oxydante et finalement l'activité enzymatique de la catalase et des marqueurs du stress oxydatif comme le glutathion réduit (GSH). La deuxième partie sera consacrée aux résultats obtenus dans notre étude. A la lumière des résultats obtenus, différentes perspectives de recherche seront évoquées en évaluant l'activité pro-oxydante *d'inula viscosa*.

Chapitre I

*Inula Viscosa et
le stress oxydant*

I. Présentation de la plante *Inula viscosa*

1. Définition

Inula viscosa, est un nom latin composé de deux parties: Inula du grec qui signifie « Je purge » (allusion à une propriété thérapeutique de la plante) et Viscosa , veut dire visqueuse (Fauron et al., 1983) (Fournier., 1947).

Inula viscosa est une plante vivace de la famille des Asteraceae, populairement connue sous le nom de « magraman », présente dans la plupart des régions du bassin méditerranéens Elle est utilisée depuis longtemps en médecine traditionnelle (Rekkal et Maachou, 2016), (Mahmoudi et al., 2016) (Ouahchia et al., 2017).

Le genre *Inula* contient une variété d'environ 90 espèces (Benguerba., 2008). Elle a une connaissance de plus de 13 tribus, 1000 genres et 23000 espèces (Guignard., 1994). De plus, on recense 109 genres et 408 espèces en Algérie, et 111 genres et 638 espèces en France (Quezel et Santa, 1963) (Chaou., 2017).

La présence de la plante *inula viscosa* dans les oliveraies revêt une importance significative en raison de son rôle essentiel dans la protection des oliviers contre les ravageurs. (Franco-Mican et al., 2010) (Parolin et al., 2014) (Lecomte., 2015).

2. Noms vernaculaires

Tableau 1: Différents noms attribués sur la plante *inula viscosa*

Langue	Noms de la plante	Références
En français	Inule visqueuse	(baba Aissa., 2000).
En arabes	El Tibek (الطباق), El Tayoun (الطيون), El Rassen El Dabik (الدابق الراسن), Hfina (حفينه), Mersit, (مرسيط) Safsak (صفصاق), (مقرمان) Megremen, (ترهال) Trehla	(Boumaza., 2011).

Noms berbères	Amagramen (أمقرمان), Afjded (أفجداد), Niret (نيرت). Tlirine (تليرين)	(Boumaza., 2011)
En espagnols	Apagafocs, Artabaca, Cholibarda, Mata mosquera, Matavinyes, Mosquera, Olivarda, Tabaquera, Tárraga	(Obón et al., 2012).
En Anglais	False yellowhead, Woody fleabane	(Léger., 2007) (Reeb., 2010).

3. Répartition géographique

En Algérie, *inula viscosa* est très courante dans le Nord (Quezel et Santa., 1962), dans les rocallles, ainsi que sur les terrains argileux et sableux (Ciccarellir et al., 2007), généralement cette plante pousse dans les champs sauvages et aux abords du bassin méditerranéen (Parolin et al., 2014), elle préfère les sols secs et calcaires. On la trouve dans les zones humides, les bords des routes et dans les collines (Wenqiao., 2004).



Figure 1: Répartition géographique d'*inula viscosa* (L)

4. Description botanique de la plante

L'inule visqueuse, une plante qui pousse à l'état sauvage à une racine pivotante, de grande taille atteignant jusqu'à 1,50 mètres de hauteur. La totalité de la plante est couverte de poils glanduleux qui sécrètent une résine collante et parfumée (Reeb., 2010) (Parolin et al., 2014) à odeur de camphre (Reeb., 2010).

Les tiges de la plante sont bien ramifiées et présentent un feuillage dense (Reeb., 2010). Les feuilles sont longues et directement attachées à la tige sans pétiole (Bssaibis et al., 2009) (Reeb., 2010). Les fleurs se présentent sous forme de capitules (10 à 20 mm de diamètre), entourées par un ensemble de bractées pouvant être partiellement membranaires et ciliées. Chez *l'inule visqueuse*, on observe qu'il y a deux types de fleurs : les fleurs ligulées, situées à l'extérieur du capitule, avec des pétales soudés en languettes jaunes, et les fleurs tubulées, de couleur jaune orangé, situées au centre du capitule (Garbari., 2007) (Reeb., 2010)

4.1. La floraison

Selon la régions où elle se développe, généralement *l'inule visqueuse* fleurit à la fin de l'été et au début de l'automne (Al-Dissi et al., 2001), entre août et novembre, cette plante devient particulièrement cruciale pour les abeilles en septembre et octobre. Chaque capitule contient des centaines de fleurs, offrant aux abeilles plusieurs milliers de fleurs par pied d'*inule* (Reeb., 2010).



Figure 2: *Inula viscosa* (photo personnelle)

4.2. Classification botanique

Inula viscosa est positionnée systématiquement selon la classification phylogénétique établie par l'Angiosperm Phylogeny Group (APG III).

Tableau 2: Classification d'*Inula viscosa*.*L* (Quezel et Santa, 1963) (Bouyahya et al.,2018) (Manel et Merbouha., 2021).

Règne	Plantae
Embranchement	Embryophytes
Sous embranchement	Trachéophytes
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous classe	Astéridae
Ordre	Asterales
Famille	Asteraceae
Genre	<i>Inula</i>
Espèce	<i>Viscosa</i>
Non binominal	<i>Inula viscosa L.</i>

5. Utilisation traditionnelle

Inula viscosa est réputée être la reine des plantes médicinales (Seca et al., 2014) (Chahmi et al., 2015). Elle est utilisée dans les pays en développement comme remède populaire pour traiter de nombreuses maladies par des différentes méthodes de préparation traditionnelles comprenant l'infusion, la décoction et les applications externes (Ouari et Benzidane, 2024). Les propriétés médicinales de cette plante sont liées à sa richesse en substances naturelles (Kattouf et al., 2009).

En Algérie, les feuilles sont séchées pour être utilisées en tisanes, tandis que les huiles essentielles qu'elles contiennent sont extraites ont montré des propriétés bénéfiques pour traiter différentes infections telles que la bronchite, le diabète, le rhumatisme, les blessures, ainsi que les problèmes du système urinaire (Reeb., 2010) (Haoui et al., 2011) (Talib et al.,2012).En outre l'*inule visqueuse* améliore l'appétit (Benguerba., 2008) et une anhelminthique

(Senhadji et al., 2022), de plus elle est utilisée pour traiter les troubles gastroduodénaux (Al-Dissi et al., 2001) (Chahmi et al., 2015) et les troubles intestinaux (Parolin et al., 2014).

Tableau 3: les effets biologique d'espèces *Inula visciosa*

Partie utilisée	Mode de préparation	Maladies traitées	Références
Feuilles, tiges, graines ou la plante entière	Décoction, infusion et en poudre	Le diabète, Les maladies cardiovasculaires, et les pathologies du système digestif	(Jamila et Mostafa, 2014)
Feuilles	Décoction	Les maladies gastro-intestinales et les infections respiratoires	(Teixidor et al., 2016)
Feuilles	Décoction	Anti-diarrhéique, contre la fièvre typhoïde	(Benlamdini et al., 2014)
Partie aérienne	Décoction	Les allergies, l'asthme et l'inflammation	(El Hamsas et al., 2016)
Feuilles, graines	Décoction	Les pathologies Cardiovasculaires et l'hypertension	(Eddouks et al., 2002)
Fleurs et racines	Décoction, poudre	Le diabète, les maladies digestives, le cancer et les maladies de la peau	(El-Hilaly., 2003)

6. Les activités biologiques

Inula visciosa est largement utilisée en médecine traditionnelle pour traiter plusieurs pathologies, en raison de leur diversité des activités biologiques tels que l'activité anti-inflammatoires (Al-Dissi et al., 2001), activité antiparasitaire (Zeouk et al., 2020), anti-virale

(Abad et al., 2000), activités antioxydantes (Celik., et Aslantur., 2010) (Alper., 2013), activité curative de blessure (Enam et al., 2007), activité antimicrobienne, antifongique, et antidiabétiques (Haoui et al., 2011).

6.1. Activité antibactérienne

Les flavonoïdes présents dans *l'inula viscosa* ont démontré leur efficacité à agir en tant que substances antibactériennes (Kheira., 2017). Cette propriété découle probablement de leur capacité à inhiber les enzymes des bactéries. (Paris et Moyse, 1965).

L'huile essentielle *d'inula viscosa* présente une activité antibactérienne supérieure à cause de leur composition chimique tel que le carvacrol et le thymol. Ces deux composés phénoliques sont réputés pour leurs propriétés antimicrobiennes qui causent par la suite des dommages au niveau de la membrane externe des bactéries (Kheyar., 2014).

6.2. Activité Antiprolifératif ou anticancéreuse

Les quercétines méthylées d'origine naturelle isolées de *l'inula viscosa* présentent des propriétés anticancéreuses améliorées par rapport à d'autres flavonoïdes et sont prometteuses en tant qu'agents anticancéreux (Talib et al., 2012) (El Yaagoubi., 2021).

6.3. Activité anti inflammatoire

L'inula viscosa est une plante aux propriétés anti-inflammatoires (Cellat., 2023) (Ouari et Benzidane, 2024). L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire des extraits bruts de la plante *inula viscosa* a été réalisée en utilisant la méthode d'inhibition de la dénaturation des protéines (Boulahfa et al., 2017).

6.4. Effet antihypertenseur

L'effet antihypertenseur pourrait être lié à la richesse de l'EA des feuille *d'inula viscosa* en flavonoides, qui exercent cette effet en augmentant la production de monoxyde d'azote povoquant une vasorelaxation artérielle (Harnafi et Mekhfi, 2009).

6.5. L'activité anti oxydante et antidiabétique :

Dittrichia viscosa a été classé comme une plante possédant des propriétés anti-diabétiques et antioxydantes en raison de sa teneur élevée en flavonoïdes (Benhammou., 2006) (Djedioui., 2010).

7. La composition chimique

Les métabolites sont des molécules produites par le métabolisme des végétaux. Ils se divisent en deux catégories : les métabolites primaires et les métabolites secondaires (**Mamadou., 2011**).

7.1. Les métabolites primaires

Sont essentiels et vitaux pour la survie des cellules ou des organismes. Il existe trois catégories des métabolites primaires (**Mamadou., 2011**) :

7.1.1. Les glucides

Ils fournissent principalement de l'énergie et sont présents dans les parois cellulaires (cellulose).

7.1.2. Les lipides,

Les lipides sont également une source d'énergie, se trouvent dans les membranes cellulaires.

7.1.3. Les acides aminés

Ils constituent les éléments de base pour la construction des protéines.

7.2. Les métabolites secondaires

Les métabolites secondaires sont des molécules présentes de manière restreinte dans l'organisme de la plante. Ils jouent un rôle crucial dans l'adaptation des végétaux à leur environnement, en protégeant les plantes contre les agressions extérieures telles que les herbivores et les infections microbiennes. Cependant, ils ne sont pas toujours indispensables à la survie de la plante (**Lardry et al., 2007**), et se classent en trois grandes familles chimiques (**Mamadou., 2011**). Les propriétés médicinales des plantes du genre *Inula* sont dues à leur richesse en métabolites secondaires. On distingue :

7.2.1. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des composés organiques azotés d'origine végétale, qui peuvent avoir des effets bénéfiques sur les humains et les animaux. Ils peuvent être présents dans tous les organes de nombreuses plantes (**Derradji et Marzan, 2016**).

Se sont très amers et souvent toxiques, ont certaines propriétés pharmacologiques, telles que des effets sédatifs et des actions bénéfiques sur les troubles nerveux, comme la maladie de Parkinson (**Iserin., 2007**).

7.2.2. Les composés phénoliques

Les polyphénols sont des métabolites secondaires des plantes qui jouent un rôle dans la pigmentation, la reproduction et la protection contre les pathogènes. À ce jour, plus de 8000 polyphénols ont été identifiés. Ils partagent une structure chimique commune (un groupe hydroxyle attaché à un cycle aromatique), bien que leurs constituants puissent varier (**FLEURIET et al., 2005**).

Il excite une vaste gamme des composés phénoliques tels que :

7.2.2.1. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont les polyphénols les plus abondants dans l'alimentation humaine, appartenant à une classe de molécules caractérisées par une structure principale C6 – C3 – C6. Ce sont des pigments responsables de la coloration jaune, orange et rouge de différents organes végétaux (**Milane., 2004**) (**Lhuilier., 2007**). Elles sont réputées pour leurs propriétés biologiques notamment antioxydants, anti-diabétique (**Benhammon., 2006**) antibactérienne (**kheira., 2017**), antihypertensive (**Harnafi et Mekhfi, 2009**).

7.2.2.2. Les tanins

Les tanins, des composés secondaires des plantes appartenant à la famille des polyphénols, sont largement répartis dans diverses familles botaniques et se trouvent dans les fruits, les écorces et les feuilles selon les espèces. Ils se distinguent par leur structure complexe composée d'unités monomériques répétitives, les rendant ainsi des polymères naturels (**Audrina., 2017**), les tanins favorisent la régulation de la circulation veineuse et la régénération des tissus, unifier le teint de la peau et réduire les rides (**Kansole., 2009**).

7.2.2.3. Les coumarines

Les coumarines sont des substances naturelles bien connues, composées de neuf atomes de carbone et possédant un noyau benzo-pyrannone-2. Certaines familles d'angiospermes, notamment les Fabaceae, les Asteraceae, et particulièrement les Apiaceae et les Rutaceae, produisent une grande variété de structures complexes. Ils présentent un grand intérêt en raison de leurs propriétés biologiques, ce sont des anticoagulantes, anticancéreuses, et antiplasmodial (**Jain., 2012**).

7.2.2.4. Les saponines

Les saponines sont des glycosides naturels caractérisés par leur structure chimique comprenant une partie hydrophile (sucre) et une partie lipophile (aglycone ou sapogénine). Elles sont non volatiles et possèdent des propriétés tensioactives, ce qui leur permet de former des mousses lorsqu'elles sont agitées dans l'eau. Ces composés sont largement distribués dans le règne végétal et sont connus pour leurs diverses activités biologiques, notamment anti-inflammatoires, antibactériennes, anti-tumorales immunostimulants et immunoadjuvants molluscicides. En raison de leurs propriétés, les saponines sont utilisées dans plusieurs applications industrielles et médicales (Mahenina., 2013).

7.2.2.5. Les quinones

Les quinones sont des substances naturelles largement présentes dans la nature, jouant un rôle clé dans divers processus biologiques essentiels et possédant souvent des propriétés pharmacologiques variées notamment antibactéries, antifongiques et antitumorales (Marcos et al., 2022). Les principaux types de ces composés incluent les benzoquinones, les naphtoquinones, les anthraquinones et les phénanthraquinones (Natália et al., 2023).

7.2.3. Les terpénoïdes

Les terpénoïdes représentent la plus grande classe de produits naturels des plantes. Parmi les nombreuses activités biologiques, leurs effets anti-tumoraux (El-Baba et al., 2021), et anti-inflammatoire (Jiamin et al., 2022).

8. Les huiles essentielles

Les huiles essentielles sont des substances volatiles, huileuses et odorantes sécrétées par les plantes aromatiques (Iserin et al., 2007).

La plante *inula viscosa* L est riche en huiles essentielles qui sont résumé dans le tableau 4

Tableau 4: Les huiles essentielles trouvées dans la plante *inula viscosa* (Ramlı., 2013).

Y-terpène 36,9 %	α-pinène 18,9 %
p-cymène 7,5 %	Limonène 18,9 %
β-maaliène 7,4 %	β-phellandrène 7,3 %
Isocomène 6,2 %	2,5-dimethoxy-p-cymène 21,2 %
B-caryophyllène 16,58 %	δ-caniène 5,9 %
Cadinol 4,2 %	β-pinène 8,9 %

II. le stress oxydant

1. Généralité

Le stress oxydatif est un état pathologique résultant de l'incapacité de l'organisme à neutraliser et éliminer efficacement les espèces réactives de l'oxygène (ERO) en excès, en raison d'un déséquilibre entre la production de ces ERO et les agents oxydants (AO). Ce déséquilibre peut endommager les cellules et les tissus, contribuant à des dégâts structurels et fonctionnels (**Bensakhria., 2018**).

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des molécules chimiques oxygénées très réactives, tels que les radicaux libres, les ions oxygénés et les peroxydes. Leur forte réactivité est due à la présence d'électrons de valence non appariés dans leur orbitale externe. L'équilibre est rétabli par oxydation (perte de cet électron libre) ou par réduction (gain d'un autre électron). Cependant, le caractère radicalaire de la molécule ne disparaît pas, et l'électron libre peut être transféré à d'autres molécules, provoquant ainsi un phénomène d'oxydation en chaîne (**Bensakhria., 2018**).

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont présentes naturellement dans les cellules à des doses raisonnables. Leur concentration est maintenue par un équilibre entre leur production et leur élimination par les systèmes antioxydants (**Migdal et Serres, 2011**).

Lorsqu'un déséquilibre se produit, soit par surproduction de composés pro-oxydants, soit par insuffisance de substances anti-oxydantes (figure 3), on parle alors de stress oxydatif ou de stress oxydant (**Favier., 2003**).

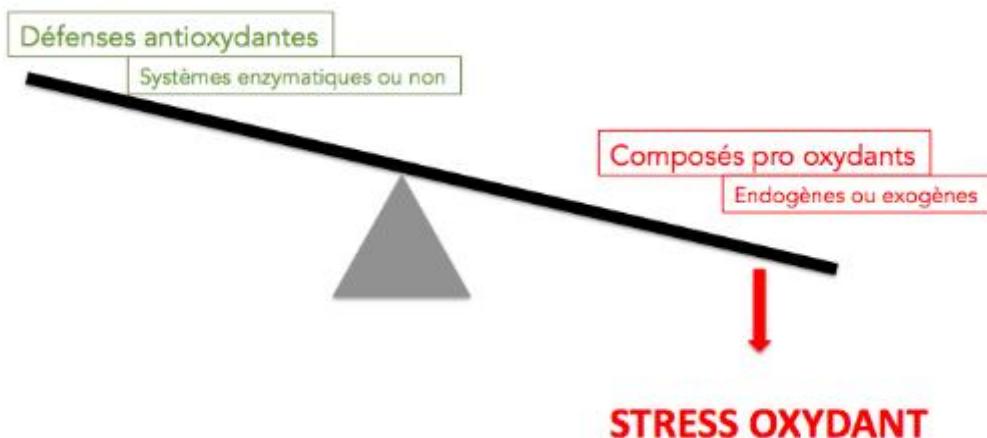


Figure 3: Stress oxydant : Déséquilibre de la balance oxydative (**Durand., 2018**).

2. Les radicaux libres

Un radical libre est une espèce chimique, qu'il s'agisse d'un atome ou d'une molécule, possédant un électron non apparié dans sa couche externe. Il est instable, ce composé cherche à stabiliser son électron en réagissant avec des molécules habituellement stables. Il peut soit capter un électron (jouant ainsi le rôle d'oxydant), soit en donner un électron (se comportant alors comme un réducteur) (Blandine., 2006).

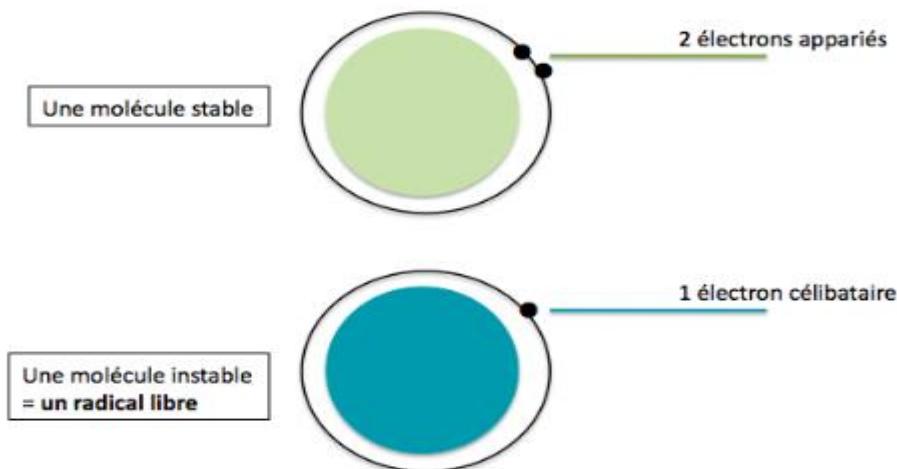


Figure 4: Représentation d'un radical libre (Durand., 2018)

Physiologiquement, des systèmes de défense antioxydants aident notre organisme à réguler les niveaux de radicaux libres, assurant ainsi l'équilibre de notre balance oxydative.

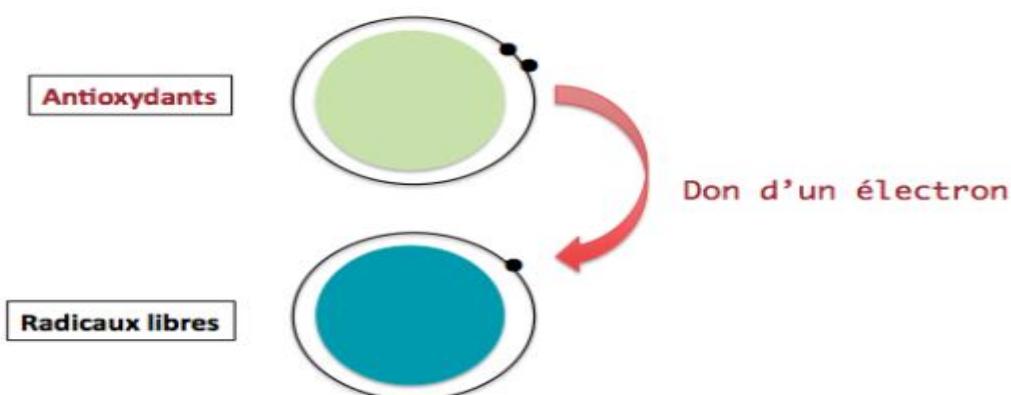


Figure 5: Les antioxydants neutralisent les radicaux libres grâce au don d'électron (Durand., 2018)

Parmi toutes les espèces radicalaires pouvant se former dans les cellules, deux grands groupes se distinguent (Favier., 2003) :

2.1. Les radicaux primaires

Ils dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron, comme l'anion superoxyde (O_2^-) et le radical hydroxyle (OH°), ou de l'azote, comme le monoxyde d'azote (NO°), qui jouent un rôle spécifique en physiologie.

2.2. Les radicaux secondaires

Ils se forment par la réaction de ces radicaux primaires avec les composés biochimiques de la cellule.

D'autres espèces dérivées de l'oxygène, appelées **espèces réactives de l'oxygène (ERO)**, comme l'oxygène singulet (1O_2), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde ($ONOOH$), ne sont pas des radicaux libres mais sont également réactives et peuvent servir de précurseurs à des radicaux.

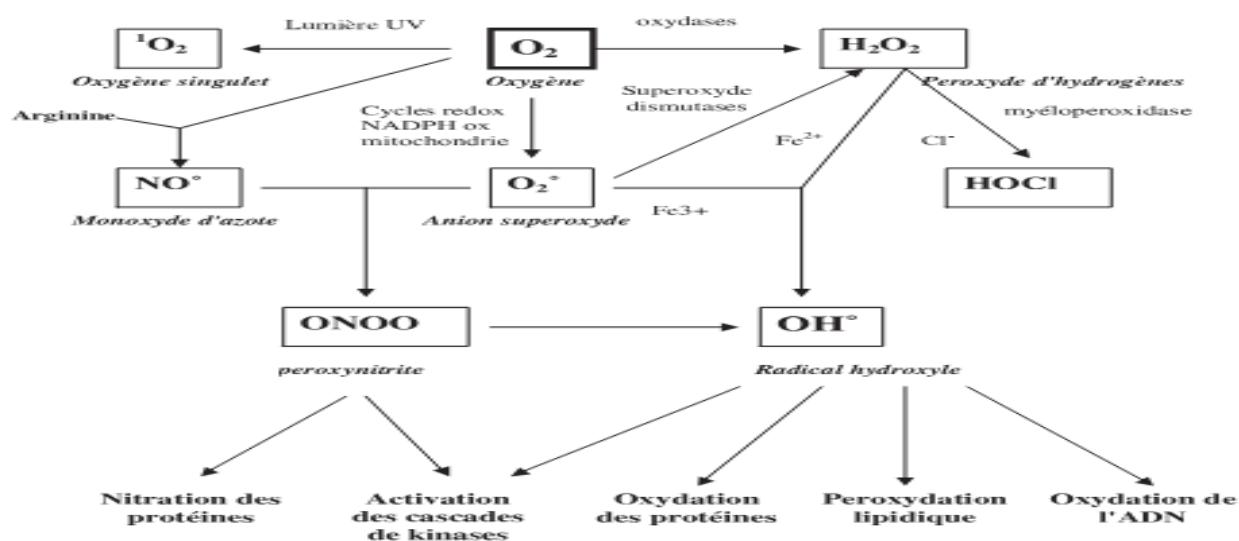


Figure 6: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie (Favier., 2003).

3. Origine des radicaux libres

Tableau 5: Sources de stress oxydant endogènes et exogènes (Haleng et al., 2007).

Source exogènes		Sources endogènes
Mode de vie	Environnement	Mécanismes biochimique
Tabagisme	Pollution	Inflammation
Faible consommation de fruits et légumes	Ozone	Altération de la fonction endothéliale
Médicaments	Amiante	Surcharge en fer
Pilule contraceptive	Radiations	Oxydation de l'hémoglobine
Exposition au soleil	Contacts avec des substances cancérogènes	Altérations mitochondrielles (la chaîne respiratoire mitochondriale)
Exercice intense ou mal géré		Biosynthèse des prostaglandines
		Interventions chirurgicales

4. Types des radicaux libres

4.1. Les espèces réactives de l'oxygène

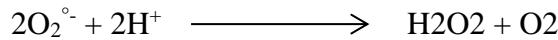
L'appellation espèces réactives de l'oxygène (ERO) inclut à la fois les radicaux libres de l'oxygène (comme le radical superoxyde et le radical hydroxyle) et certains dérivés réactifs non radicalaires, tels que le peroxyde d'hydrogène, le peroxynitrite, l'oxygène singulet et l'hypochlorite (Bartosz., 2003).

Les ERO sont classés en deux groupes d'espèces :

4.1.1. Les espèces réactives non radicalaires

4.1.1.1. Peroxyde d'hydrogène (H₂O₂)

Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) est principalement produit par la dismutation de l'ion superoxyde (O₂^{•-}) par la superoxyde dismutase, suivant la réaction :



Le peroxyde d'hydrogène peut être rapidement diffusé à travers les membranes cellulaires. Il peut être éliminé en O₂ et en H₂O grâce à l'action de la catalase, soit directement après avoir interagi avec certaines biomolécules, soit indirectement en servant de précurseur aux radicaux hydroxyles OH[•] (**Bensakhria., 2018**).

4.1.1.2. L'oxygène singulet (¹O₂)

Est une forme excitée de l'oxygène moléculaire, générée en moindre quantité que les oxyradicaux. Sa formation intervient lors de la peroxydation lipidique et sous l'effet des rayons ultraviolets sur le dioxygène. Cette forme d'oxygène est hautement instable et réactive, avec une durée de vie très brève. Lorsqu'elle entre en contact avec d'autres molécules de son environnement, notamment l'eau, elle se désactive en libérant de l'énergie (**Favier., 2003**)

4.1.1.3. Peroxynitrite (ONOO^{•-})

La réaction entre le monoxyde d'azote (NO) et le superoxyde (O₂^{•-}) produit l'ion peroxyde de nitrite (ONOO^{•-}) (**Bensakhria., 2018**).selon l'équation :



Cette espèce chimique oxydante est de courte durée de vie et joue un rôle significatif en induisant la mort cellulaire (**Szabó., 2007**).

4.1.2. Les espèces réactives radicalaires

4.1.2.1. Radical hydroperoxyde (HO₂^{•-})

Dans un environnement acide, l'anion superoxyde (O₂^{•-}) capture un proton pour devenir le radical hydroperoxyde (HO₂^{•-}), qui est plus réactif que le superoxyde (**Bielski et al., 1983**).



4.1.2.2. Anion superoxyde ($O_2^{\circ -}$)

La formation de l'anion superoxyde ($O_2^{\circ -}$) est un processus physiologique fondamental qui initie la génération d'autres radicaux libres, entraînant par conséquent une cascade de production d'autres oxydants (Thomas et al., 1988) (Sheng et al., 2014).

L'anion superoxyde, possédant la réactivité la plus faible parmi les radicaux libres du stress oxydatif, est une ERO primaire générée à partir de diverses sources dans des conditions physiologiques et physiopathologiques (Gardès-Albert et al., 2005). Cependant, il est hautement réactif avec certains métaux de transition tels que le fer, le cuivre et le manganèse (Gardès-Albert et al., 2005) (Abreu et al., 2010).

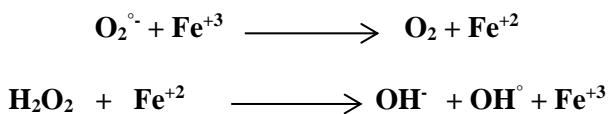
4.1.2.3. Radical Hydroxyle (HO°)

C'est le radical le plus réactif, interagissant avec un très grand nombre de cibles moléculaires *in vivo* (Tessier et al., 1995) (Gardes et al., 2006) (Buonocore et al., 2010).

Il est produit par la réaction entre le peroxyde d'hydrogène et l'anion superoxyde, selon la réaction d'Haber-Weiss, générant ainsi un ion OH^- inoffensif et un radical hydroxyle HO° (Comhair et Erzurum, 2002).



Il s'agit d'une réaction lente et probablement inefficace dans les tissus vivants. Cependant, en présence de métaux de transition comme le fer ou le cuivre, l' H_2O_2 produit *in vivo* un radical hydroxyle HO° très réactif via la réaction de Fenton (Goldstein et al., 1994).



Le radical hydroxyle, doté d'une demi-vie extrêmement courte et d'une capacité de diffusion limitée, peut réagir très rapidement avec la plupart des molécules biologiques telles que l'ADN, les protéines, les sucres et les lipides membranaires (Demarchez., 2012) (Delattre et al., 2005). Il transforme la molécule cible en un radical libre très réactif, qui peut ensuite interagir avec d'autres molécules cibles, déclenchant des réactions en chaîne. Ces réactions en chaîne représentent l'un des plus grands dangers du radical OH° . En revanche, l' H_2O_2 et l' $O_2^{\circ -}$ ne sont pas suffisamment réactifs pour initier des réactions en chaîne (Lau et al., 2008) (Aprioku., 2013).

Le radical hydroxyle est considéré comme l'oxydant le plus puissant et constitue l'élément principal de la cytotoxicité des radicaux libres (**JAMDADE et al., 2022**).

Tableau 6: Principales ERO radicalaires et non radicalaires (**Favier., 2003**).

Espèces réactives de l'oxygène	
Radicalaires	Non radicalaires
-Anion superoxyde ($O_2^{\circ-}$)	-Peroxyde d'hydrogène (H_2O_2)
-Hydroxyle (OH°)	- Acide hypochlorique ($HOCl$)
-Hydroperoxyde ($HO_2^{\circ-}$)	- Ozone (O_3)
-Peroxyle (RO_2°)	- Oxygène singulet (1O_2)
-Alkoxyde (RO°)	- Hydroperoxyde ($ROOH$)
-Dioxyde de carbone ($CO_2^{\circ-}$)	- Peroxynitrite ($ONOO^-$)

5. Principales cibles biologiques des ERO

En situation de stress oxydatif, les espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui ne sont pas neutralisées par le système antioxydant attaquent et endommagent par oxydation les macromolécules des cellules, telles que les lipides, les protéines et l'ADN (**Menon et Goswami, 2007**). Ces espèces provoquent également des lésions secondaires en raison du caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés, notamment lors de l'oxydation des lipides (**Favier., 2003**).

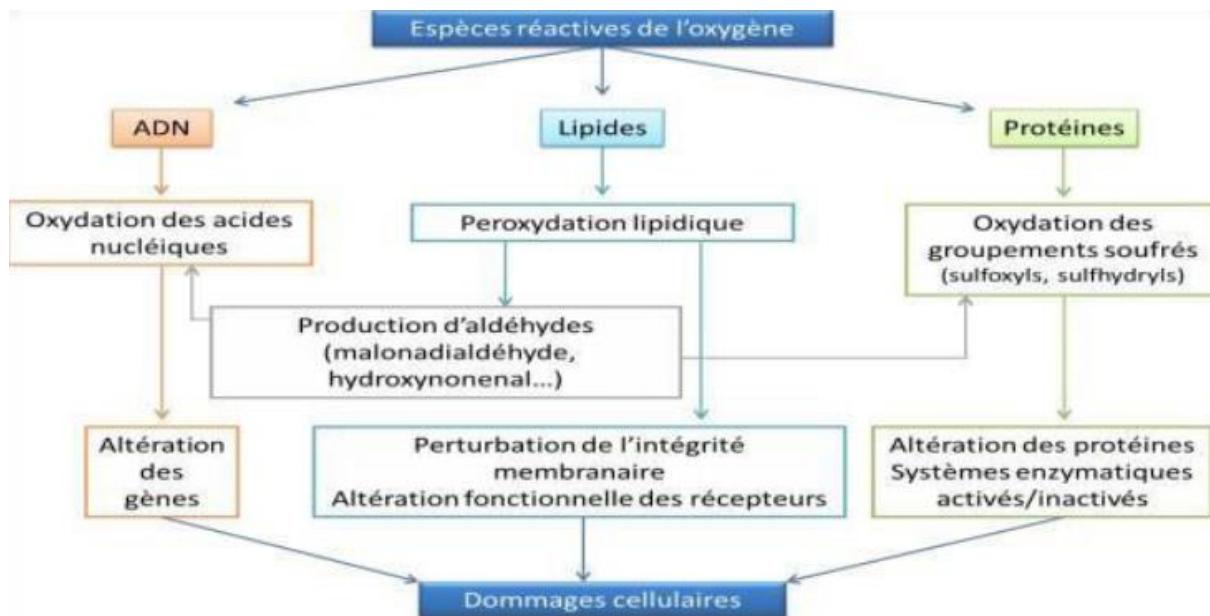


Figure 7: Les différentes cibles des Espèces Réactives de l'Oxygène (Monteil et al., 2004)

6. Les défenses antioxydantes

Pour se protéger des effets nocifs des espèces oxygénées actives (EOA), l'organisme dispose d'un complexe système de défenses antioxydantes (Fig 17). Ces antioxydants proviennent de deux sources principales : l'alimentation, avec des fruits et légumes riches en vitamines C et E, caroténoïdes, ubiquinone, flavonoïdes, glutathion ou acide lipoïque, et une source endogène composée d'enzymes telles que la superoxyde dismutase et le glutathion (Haleng et al., 2007).

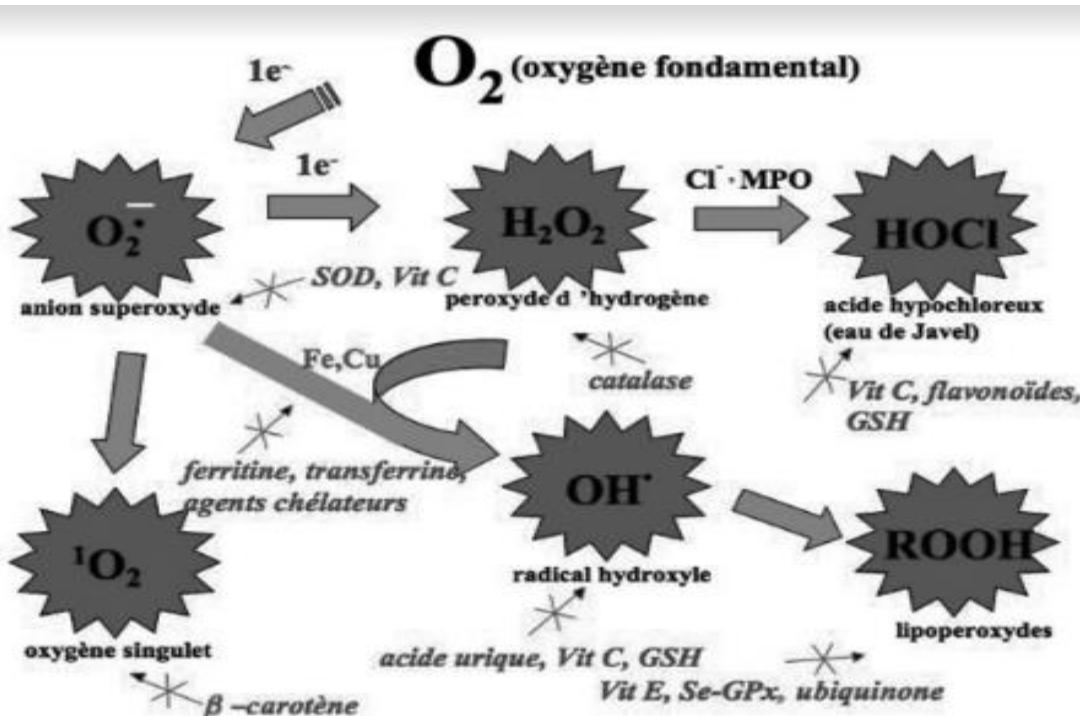


Figure 8: Aperçu des différentes espèces oxygénées activées (EOA) et des antioxydants régulateurs de leur production (Haleng et al., 2007)

On distingue généralement deux types d'antioxydants : les antioxydants enzymatiques, qui incluent des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques, et les antioxydants non enzymatiques.

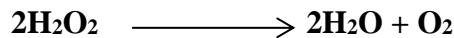
6.1. Système antioxydant enzymatique

Ce sont des antioxydants primaires, des enzymes essentielles naturellement produites par notre organisme. Ces enzymes antioxydantes endogènes représentent notre principale défense contre les radicaux libres et les réactions inflammatoires qui en résultent (Leverve., 2009).

Il n'existe que trois antioxydants primaires enzymatiques : la Superoxyde Dismutase (SOD), la Catalase (CAT) et la Glutathion Peroxydase (GPx) (Pincemail., 2002) (Bonnefont., 2003).

6.1.1. Catalase

La catalase (CAT) est une enzyme qui catalyse la conversion du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en eau et en oxygène moléculaire (Ighodaro et Akinloye, 2018). Elle est présente dans de nombreux tissus, notamment en grande quantité dans le foie et les globules rouges. Les catalases sont localisées dans les peroxysomes, ce qui les empêche de recevoir le H₂O₂ formé dans le cytosol et les mitochondries (Awad et al., 2018).

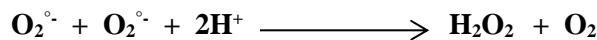


6.1.2. Glutathion Peroxydase (GPx)

La glutathion peroxydase (GSH-Px) est une enzyme au sélénium capable de catalyser la réduction des hydroperoxydes. On la trouve dans les liquides extracellulaires ainsi que dans les cellules, notamment dans le cytosol et les mitochondries. Elle est composée de quatre sous-unités, chacune contenant un atome de sélénium. Cette enzyme existe sous cinq isoformes, qui varient en fonction de leur localisation dans l'organisme (**Desmier., 2016**).

6.1.3. Superoxyde dismutase (SOD)

Ils constituent l'une des premières lignes de défense antioxydante. Ce sont des métalloprotéines qui catalysent la dismutation monoélectronique de $\text{O}_2^{\cdot-}$ en H_2O_2 selon la formule suivante (**Afonso et al., 2007**) :



6.2. Système de défense non enzymatique

Les systèmes antioxydants non enzymatiques, certains sont hydrosolubles leur permettant d'agir dans la fraction aqueuse de la cellule ou dans le plasma, et d'autres sont liposolubles opèrent au sein des membranes (**Lenaz., 2006**).

6.2.1. Vitamine C

La vitamine C ou l'acide ascorbique considérée comme l'antioxydant le plus important (**Koolman et Röhm, 2004**), est un excellent capteur de radicaux libres oxygénés tels que OH^{\cdot} $\text{O}_2^{\cdot-}$ (**Smirnoff., 2018**), Elle empêche l'oxydation des LDL provoquée par divers systèmes générateurs de radicaux libres (**Xiong et al., 2017**).

6.2.2. Vitamine E ou tocophérol

La vitamine E possède une solubilité dans l'eau (**Luciano et al., 2017**). Elle agit comme un antioxydant en neutralisant les radicaux libres. Elle protège les lipides présents dans les membranes cellulaires contre les dommages oxydatifs. La vitamine E réduit les radicaux libres à un état où leur potentiel et leur réactivité sont diminués (**Guillouty., 2016**).

6.2.3. Le glutathion GSH

Le glutathion, dans sa forme réduite, est un tripeptide constitué par la condensation de l'acide glutamique, de la cystéine et de la glycine : -L-glutamyl-cystéinyl-glycine. Il représente le thiol

ubiquiste intracellulaire le plus abondant. Sous l'action de la GPx, il agit pour détoxifier les espèces réactives de l'oxygène (ERO) telles que le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), les peroxynitrites et les peroxydes lipidiques, en formant du GSSG (glutathion oxydé) constitué de deux molécules de GSH (Douris et al., 2009).

6.2.4. Vitamine A (les caroténoïdes)

Les caroténoïdes sont des pigments liposolubles de couleur jaune à rouge, synthétisés par les plantes. En plus de leur fonction de provitamine A, les caroténoïdes agissent généralement comme excellents piègeurs de radicaux hydroxyles et de peroxydes, sont efficaces pour inhiber les réactions de peroxydation lipidique (Zuluaga et al., 2017).

7. Stress oxydatif et pathologies humaines

De nombreuses études, à la fois épidémiologiques et cliniques, suggèrent que le stress oxydatif peut jouer un rôle dans le développement de plus d'une centaine de maladies humaines, telles que l'athérosclérose, le cancer, les maladies inflammatoires, cardiovasculaires, neurodégénératives et le diabète (figure 18). De plus, le stress oxydatif est également impliqué dans des processus physiologiques tels que le vieillissement. Les maladies liées au stress oxydatif surviennent souvent avec l'âge, car le vieillissement affaiblit les défenses anti-oxydantes, augmente la production de radicaux libres mitochondriaux et réduit l'efficacité des systèmes de réparation et de dégradation des constituants oxydés (Poprac et al., 2017) (Liguori et al., 2018).

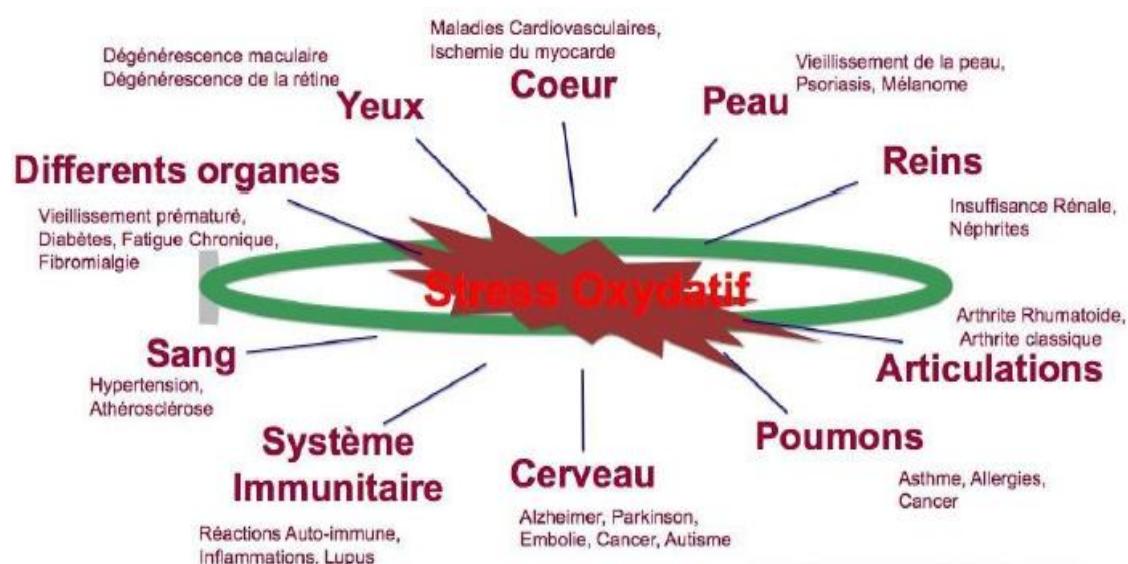


Figure 9: Les maladies humaines liées au stress oxydatif (Charrad., 2016)

Chapitre II

Matériel et méthodes

1. Matériel biologique

1.1. Matériel végétal

Notre étude a été réalisée sur la partie aérienne de l'espèce végétale appartenant à la famille des Asteraceae : *inula viscosa*. La feuille a été sélectionnée comme organe végétal pour les expérimentations de cette étude, car elle contient la majorité des principales substances actives.

La plante *inula viscosa* a été récoltée dans la région de Guelma (Jbel Halof) au mois de février 2024. Les feuilles sont séparées de la tige pour faciliter le processus de lavage et de purification avant leur utilisation à l'état frais. Elles ont été préalablement coupées en petits morceaux pour faciliter le processus du broyage. Finalement, nous obtenons l'intrat sans aucun ajout, utilisables pour les tests phyto-chimique et biologiques.



Figure 10: Les feuilles *d'inula viscosa*

1.2. Matériel Animal

L'étude a été réalisée sur 10 rats Wistar albinos mâles, pesant entre 150 g et 200 g, issus de l'institut Pasteur d'Alger (Algérie). Ces rats ont été utilisés pour évaluer l'effet pro-oxydant de la plante *inula viscosa*. Ils ont été hébergés dans l'animalerie de l'université du 8 mai 1945 de Guelma.

Les rats étaient logés dans des cages en polypropylène, dans une salle maintenue à une température ambiante de 22 à 25°C et un cycle de lumière/obscurité de 12/12 h. Ils étaient nourris par une alimentation spécifique avec accès libre à l'eau potable.



Figure 11: Le rat de laboratoire utilisé

2. Méthodes

2.1. Préparation de l'intrai

2.1.1. Le lavage

Les feuilles de la plante sont nettoyées en passant par trois bains successifs pour éliminer la saleté et les insectes, puis égouttées dans une passoire stérile pour éliminer l'excès de l'eau.



Figure 12: le lavage

2.1.2. Broyage

Les feuilles *d'inula viscosa* ont été d'abord découpées en petits morceaux avec des ciseaux stériles, puis elles ont été broyées à l'aide d'un mortier et un pilon qui sont également stériles, pour extraire l'intrai pure.



Figure 13: Feuilles broyées



Figure 14: L'intrai recuperer

2.1.3. Conservation

L'intrai obtenu a été conservé soigneusement dans des flacons opaques pour protéger les métabolites secondaires photosensibles puis on le garde au congélateur à 4C° jusqu'à son utilisation afin de préserver les métabolites importants.

2.1.4. Lyophilisation

Il s'agit d'une étape de déshydratation qui consiste à éliminer l'eau de l'intrai obtenu pour à la fin nous obtenons la poudre.



Figure 15: la poudre obtenue

2.1.5. Détermination du rendement

Le rendement désigne la masse de l'extrait obtenu, il est exprimé en pourcentage par rapport à la masse initiale de la plante soumise à l'extraction.

2.2. Extraction des organes des rats

Après le sacrifice des rats sous l'anesthésie du chloroforme, le prélèvement des organes a été fait au niveau de l'animalerie de L'université 08 mai 1945 de Guelma, Après la récupération

des foies, poumons et des reins, ils ont été prélevés et rincés dans du tampon phosphate à base de KCl (pH=7,4 ;0.1M), pesés et puis stockés au niveau du congélateur pour les dosages des différents paramètres biochimiques et enzymatiques.

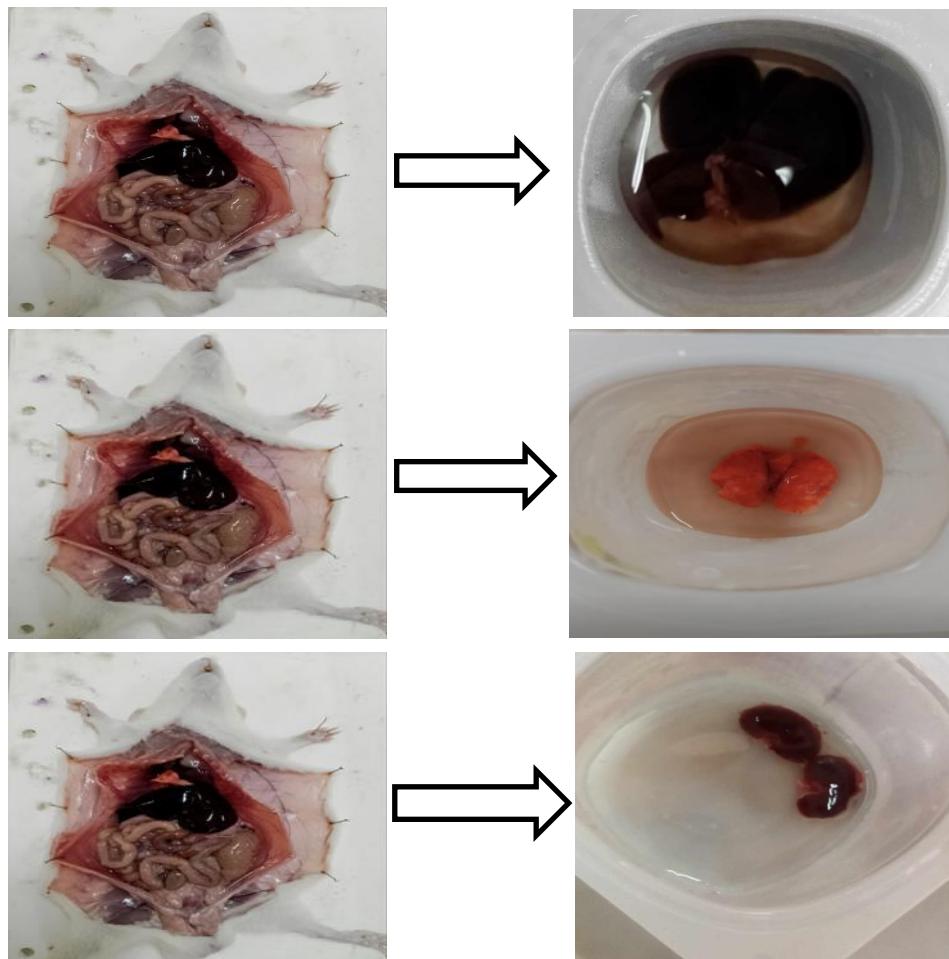


Figure 16: Extraction des organes (foies, poumon, reins)

3.1. Screening phytochimiques

Le screening phytochimique est un ensemble de méthodes et de techniques de préparation et d'analyses des substances organiques naturelles de la plante. Ces techniques permettent de détecter la présence des produits appartenant à des classes de composés ordinairement et physiologiquement actifs qui sont les composés phénoliques.

3.1.1. Alcaloïdes

10 g de poudre végétale séchée ont été introduits dans un erlenmeyer de 250 ml, il a été ajouté 50 ml de H_2SO_4 à 10 %. Après agitation pendant 30 minutes, une macération fut réalisée pendant 24 heures à la température du laboratoire, puis passage à la filtration sur papier filtre. Ensuite, le filtrat est complété à 50 ml avec de l'eau distillée. Il a été introduit 1 ml de filtrat

dans un tube à essais puis on ajoute 5 gouttes de réactif de Mayer. La présence d'alcaloïdes est indiquée par la formation d'un précipité blanc jaunâtre (**Edeoga et al., 2005**).

3.1.2. Tanin

Dans un Erlenmeyer, 5 g de poudre ont été dispersé dans 100 ml d'eau bouillante. Après infusion pendant 15 mn, une filtration fut réalisée, puis le filtrat fut complété à 100 ml avec de l'eau distillée. Après 5 ml d'infusé à 5 % a été introduit dans un tube à essais, puis 1 ml de solution aqueuse de FeCl₃ à 1 % fut ajouté. En présence de tanin, il se développe une coloration verdâtre ou bleu noir (**Edeoga et al., 2005**).

3.1.3. Flavonoïdes

10g de la poudre sèche ont été macéré dans 150 ml d'HCl dilué à 1% pendant 24h, une filtration a été réalisée et le test suivant fut réalisé : Prélèvement de 10 ml du filtrat, qui a été rendu basique par l'ajout du NH₄OH à (10%) en utilisant le pH mètre. Un test positif est révélé par l'apparition d'une couleur jaune dans la partie supérieure de tube à essai (**Edeoga et al., 2005**).

3.1.4. Saponosides

Il a été porté à ébullition 100 ml d'eau distillée dans un erlenmeyer de 250 ml puis 1g de la poudre fut ajouté ensuite, une ébullition modérée fut maintenue pendant 15 mn. Après filtration, le filtrat a été ajusté à 100 ml. 1ml du décocté à 1 % préparé a été ajouté dans un tube à essais, le volume fut ajusté à 10ml avec de l'eau distillée. Ensuite, une agitation du tube fut réalisée. Pour confirmer la présence de saponosides, il faudrait qu'une mousse apparaisse après avoir laissé au repos pendant 15 minutes le tube à essais (**Karumi et al., 2004**).

3.1.5. Composés réducteurs

5 ml de décocté aqueux à 10% a été introduit dans un bêcher de 100ml, une évaporation à sec fut réalisée au bain-marie, puis ajout de 1 ml de réactif de Fehling (0,5 ml de réactif A et 0,5 ml de réactif B) La présence de composés réducteurs est indiquée par la formation d'un précipité rouge brique (**Karumi et al., 2004**).

3.1.6. Oses et holosides

Il a été introduit 5 ml de décocté aqueux à 10% obtenu dans un bêcher de 100ml, une évaporation à sec au bain-marie fut réalisée, il fut ajouté 2 à 3 gouttes de H₂SO₄ (99%) concentré et après 5 minutes, il fut additionné 03 à 04 gouttes d'éthanol. Le développement d'une coloration rouge révèle la présence d'oses et holosides (**Karumi et al., 2004**).

3.1.7. Mucilages

1 ml de décocté à 10 % a été introduit dans un tube à essai et il fut ajouté 5 ml d'éthanol absolu. Après une dizaine de minutes, l'obtention d'un précipité floconneux par mélange, indique la présence de mucilages (**Karumi et al., 2004**).

3.2. Dosage calorimétrique

3.2.1. Préparation de la fraction cytosolique des cellules hépatique, pulmonaire et rénal

Quand les organes sont prélevés, on les jette rapidement dans le tampon phosphate contenant du kcl (1,15M), ils sont pesés, puis coupés en petits morceaux, avant d'être postérisés dans 9 ml du tampon phosphate (0,1M, PH=7,4). La postérisation est faite par un homogénéiseur de type Ultraturax. L'homogénat obtenu est ensuite centrifugé à 4000 t/mn pendant 10 minutes à 4°C, le surnageant ainsi obtenu est centrifugé à 10000 t/mn pendant 45 minutes à 4°C. Les surnageants issus de cette dernière centrifugation est le cytosol qui est utilisé pour les différents dosages.

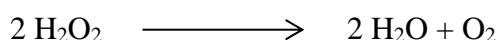


Figure 17: cytosol obtenu

3.2.2. Dosage de l'activité enzymatique de la catalase

Le cytosol est récupéré afin de doser l'activité enzymatique de la Catalase.

L'activité de la catalase est déterminée par la méthode de (**Clairbone., 1985**). Le dosage spectrophotométrique est basé sur la disparition de l'H₂O₂ à 240 nm pendant 2 min.



La quantité d'H₂O₂ décomposé est directement proportionnelle à la concentration en substrat et la concentration en enzyme.

1ml de tampon phosphate KH₂PO₄/K₂HPO₄ (0,1 M, pH=7,2) est additionné à 0,95 ml de peroxyde d'hydrogène (0,019 M) et 25 µl de cytosol avec 25 µl de l'extrait, puis l'absorbance a été mesurée par le spectrophotomètre. La constante de vitesse de la catalase est définie par la relation :

$$K = 2,3 / \Delta t \times \log_{10} (DO_0 / DO_t)$$

DO₀ : absorbance à 0 min

DO_t : absorbance au moment « t »

Δt : intervalle de temps

3.2.3. Mesure de la concentration du Glutathion réduit cytosolique (GSH)

Le test de détection du glutathion réduit (GSH) avec le DTNB (5,5'-dithio-bis(2-acide nitrobenzoïque)), est couramment utilisé pour mesurer la concentration de GSH dans le cytosol des organes. Le DTNB réagit avec les thiols libres du GSH pour former un produit coloré de couleur jaunâtre (TNB l'acide thionitrobenzoïque) qui absorbe à 412 nm (Ellman., 1959).

50 µl du cytosol sont additionnés à 10 ml de tampon phosphate (0,1 M, pH=8). Prélever 3 ml du mélange à qui on a ajouté 20 µl d'une solution de DTNB (0,01 M) et 20 µl de l'extrait. Après 15 mins d'incubation à la température ambiante, l'absorbance du mélange réactionnel a été lue contre un blanc de réactif à 412 nm dans un spectrophotomètre. Les concentrations du GSH sont exprimées en nmol/g des organes. Elles sont déduites à partir d'une gamme étalon de GSH préparée dans les mêmes conditions que le dosage.

Chapitre III

Résultats et

Discussion

1. Rendement de l'extraction

L'extraction de l'intrat de la plante *inula viscosa* par broyage, permet de déterminer le rendement qui est calculé par la formule suivante :

$$R (\%) = \text{Mint/Méch} \times 100$$

Mint : masse en gramme de l'extrait sec résultant

Méch : masse en gramme du matériel végétal à traiter

L'intrat *d'inula viscosa* nous a permis d'obtenir une poudre vert foncé après lyophilisation avec un rendement de l'ordre de 1,1 %

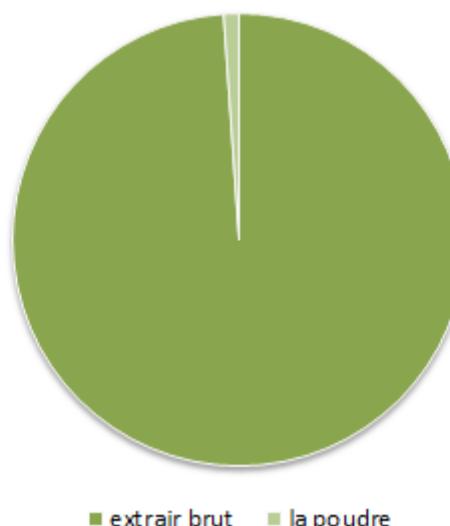


Figure 18: Rendement de l'extraction *d'inula viscosa*

Le rendement que nous avons obtenu est faible en comparaison avec ceux de (**Harrar et al., 2020**) , (**Derradji et Marzen, 2016**) et (**Amr et Domiati, 2010**) et qui ont enregistré des rendements de (16,4%,9,6%), (23,96%,39,56%) et 14% respectivement.

Les rendements varient en raison des méthodes utilisées, des conditions d'extraction (solvant, séchage), de la composition chimique de chaque extrait, du lieu et de la période de la collecte, et de la partie de la plante sélectionnée pour l'extraction. Tous ces facteurs ont un impact direct sur le rendement de l'extraction. (**Zbadi et al.,2018**).

Alors, il est difficile de faire une comparaison directe avec d'autres études, car le rendement est relativement variable et semble dépendre des caractéristiques génétiques de la plante. (Lee et al., 2003).

2. Analyse qualitative

2.1. Screening phyto-chimique

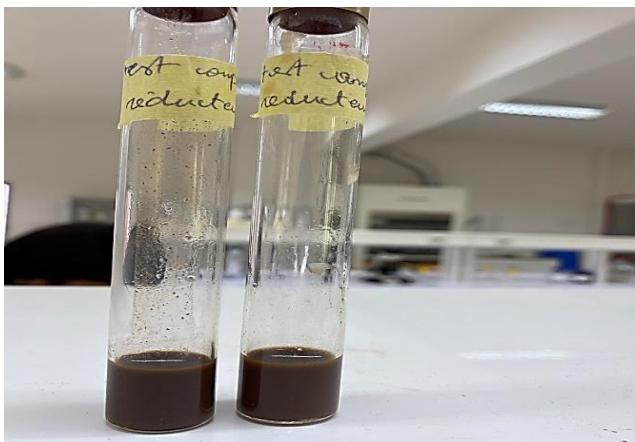
La méthode de screening phyto-chimique est utilisée pour détecter les métabolites présents dans le tissu végétal *d'inula viscosa*, fournissant une évaluation qualitative de leur présence et de leur concentration. En utilisant des réactifs spécifiques, les composés chimiques réagissent avec les métabolites, ce qui peut être observé par un changement de couleur caractéristique, une précipitation ou par d'autres méthodes d'analyse.

Les résultats des tests phyto-chimiques effectués sur la poudre *d'inula viscosa* sont répertoriés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 7: Résultats de l'étude phyto-chimique

Métabolites secondaires	Observation	Résultats
Alcaloïdes		+++

Tanins		+++
Flavonoïdes		+
Saponosides		+++

Composés réducteurs		
Oses et holosides		
Mucilages		+++

- (++) = Réaction fortement positive
- (+) = Réaction très faiblement positive
- (-) = Réaction négative

D'après les résultats indiqués dans le (tableau 7) on a noté que les feuilles *d'inula viscosa* de la région de Guelma est riche en composés phénoliques.

En comparant nos résultats avec ceux obtenus par (Khalil et al., 2007) et (Benyahia., 2014) sur des feuilles de la même espèce récoltées dans la région de Tlemcen en novembre, il apparaît que les composants de cette plante présentent des similitudes pour certains composés et des dissimilarités pour d'autres.

Ces variations trouvent probablement leur explication dans la diversité biomoléculaire induite par des changements environnementaux et potentiellement à l'âge des plantes, comme (Ghestman et al., 2001) confirme l'accumulation des tanins dans les organes plus âgés. La saison de récolte et le climat pourraient également influencer la teneur en substances bioactives des plantes.

2.2. Dosage de l'activité enzymatique de la catalase

La catalase est une enzyme responsable de la dégradation du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en eau (H_2O) et en oxygène (O_2) suivant l'équation :

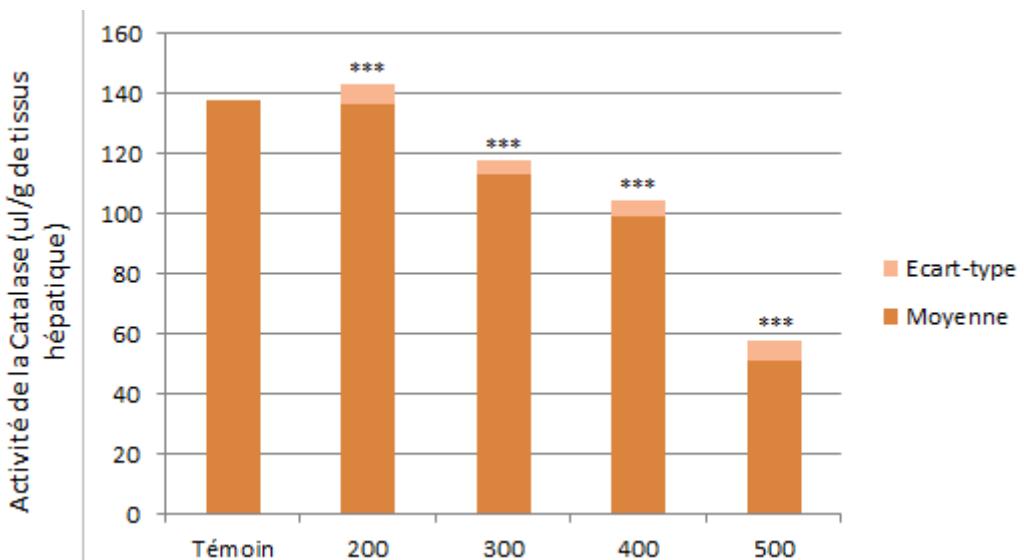
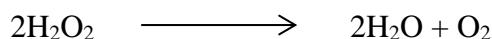


Figure 19: Variation de l'activité de la catalase dans le cytosol hépatique après l'ajout des différentes concentrations de l'extrait

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type ($n= 6$). test de dunnett's:(ns) désigne un effet non significatif ($p>0,005$). *désigne un effet significatif ($p<0,001$), (**) désigne un effet très significatif ($p<0,001$), (***) désigne un effet hautement significatif ($p<0,001$).

Les doses de 200, 300 et 400 mg/g sont suivies d'une diminution non significative de l'activité de la catalase par rapport au blanc.

La dose 500 mg/g est suivi d'une diminution hautement significative de l'activité de la catalase par rapport au blanc ce qui traduit l'effet pro-oxygant de l'extrait.

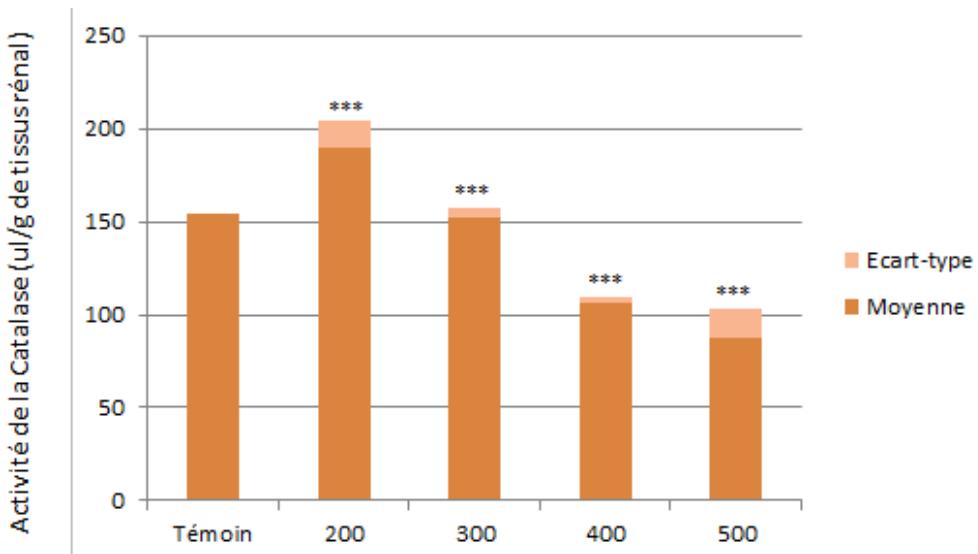


Figure 20: Variation de l'activité de la catalase dans le cytosol rénal après l'ajout des différentes concentrations de l'extrait

La dose 200 mg/g est suivi d'une augmentation de l'activité de la catalase ce qui traduit l'effet antioxydant de l'extrait.

La dose 300 mg/g est suivi d'une augmentation non significative de l'activité de la catalase par rapport au blanc.

Les doses 400 et 500 mg/g sont suivies d'une diminution significative par rapport au blanc ce qui traduit l'effet pro-oxygant de l'extrait.

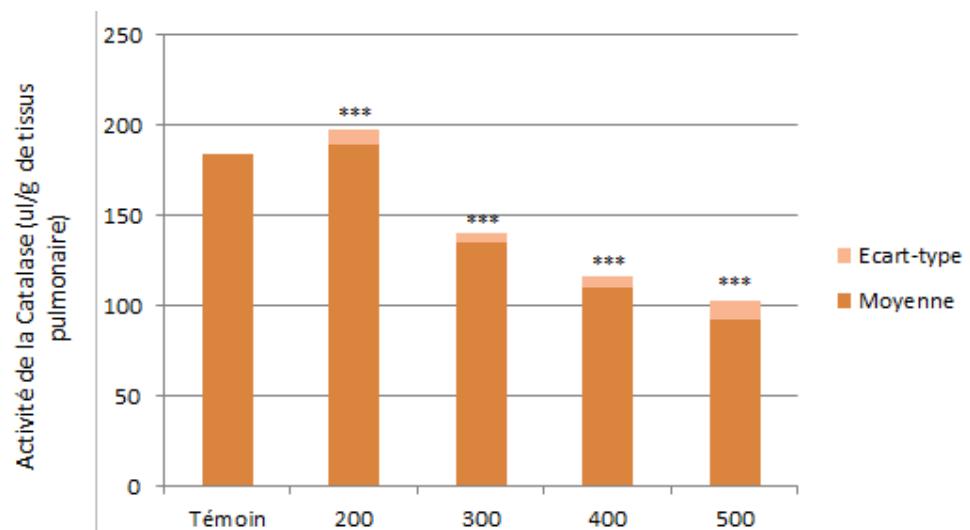


Figure 21: Variation de l'activité de la catalase dans le cytosol pulmonaire après l'ajout des différentes concentrations de l'extrait

La dose 200 mg/g est suivi d'une augmentation non significative de l'activité de la catalase par rapport au blanc.

Les doses 300,400 et 500 mg/g sont suivies d'une diminution significative de l'activité de la catalase par rapport au blanc ce qui traduit l'effet pro-oxydant de l'extrait.

La catalase, une enzyme héminique présente principalement dans les globules rouges et les peroxysomes, elle élimine le peroxyde d'hydrogène par dismutation, réduisant ainsi le stress oxydatif (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**) (**Bensakhria et al., 2018**).

Les études effectuées sur l'activité pro-oxydante *d'inula viscosa* sont rares ainsi que les paramètres que nous avons étudiés comme la catalase et le GSH.

Nos résultats, illustrés dans les histogrammes, montrent une diminution progressive de l'activité de la catalase en fonction des différentes concentrations de l'extrait brut *d'inula viscosa* dans plusieurs types des tissus (hépatique, rénal et pulmonaire).

La richesse des plantes en certains composés tel que les flavonoïdes peuvent inhiber l'activité des enzymes, diminuant par la suite la capacité à neutraliser les radicaux libres (**Giuseppe et Peter, 2004**).

2.3. Dosage du GSH

La mesure de la concentration du GSH a été réalisée à partir d'une gamme étalon de GSH préparée dans les mêmes conditions que le dosage de GSH dans le cytosol.

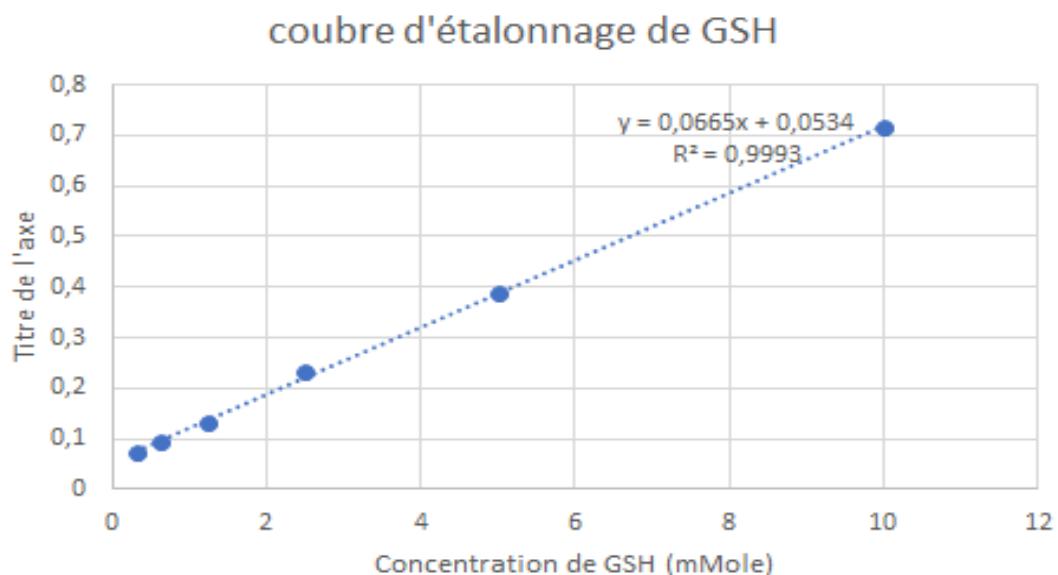


Figure 22: Courbe d'étalonnage de la GSH

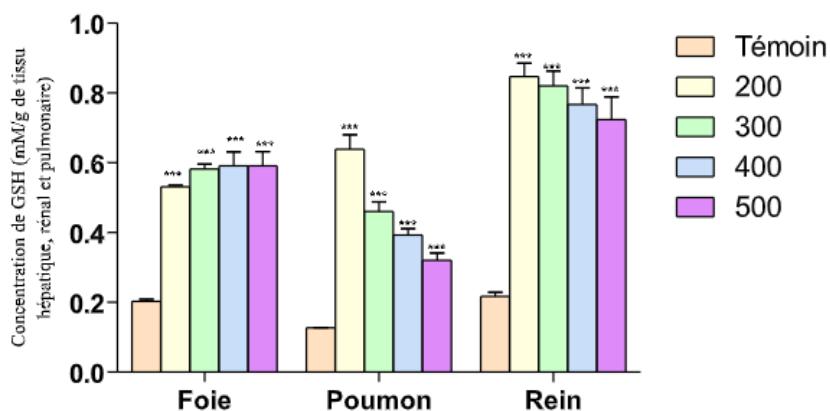


Figure 23: Variation des taux de GSH dans le cytosol hépatique, pulmonaire et rénal après l'ajout de différentes concentrations de l'extrait

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type ($n= 6$). test de dunnett's:(ns) désigne un effet non significatif ($p>0,005$). *désigne un effet significatif ($p<0,001$), (**) désigne un effet très significatif ($p<0,001$), (***) désigne un effet hautement significatif ($p<0,001$).

Après l'ajout de différentes concentrations de l'extrait d'*inula viscosa* à savoir : (200, 300, 400, 500) mg/g, paradoxalement Le GSH augmenté par rapport au blanc ce qui traduit l'effet anti-oxydant de l'extrait.

Les concentrations 200, 300, 400 et 500 mg/g sont suivies d'une augmentation hautement significative de la concentration en GSH par rapport au blanc.

Puis les concentrations commencent à diminuer et nous avons noté que l'ajout de la dose 500mg/g a enregistré la concentration de GSH la plus basse ce qui traduit l'effet pro-oxydant de l'extrait.

Les concentrations 200, 300, 400 et 500 mg/g sont suivies d'une augmentation hautement significative de la concentration en GSH par rapport au blanc. Après nous remarquons une diminution des concentrations.

D'après (Haleng et al., 2007), une réduction du taux de GSH dans une cellule est un indicateur d'augmentation du stress oxydatif. En tenant compte de nos résultats, la concentration de 500 mg/g de l'extrait brut d'*inula viscosa* dans les cellules pulmonaires est celle qui engendre le plus haut niveau de stress oxydatif.

Le rapport entre le glutathion réduit (GSH) et le glutathion oxydé (GSSG) constitue un excellent indicateur du stress oxydatif et de son intensité. Le GSH réagit rapidement avec les espèces réactives de l'oxygène (ERO) pour former du GSSG ; ainsi, une diminution de ce rapport indique une augmentation du stress oxydatif (**Haleng et al., 2007**).

Certaines substances peuvent agir à la fois comme antioxydants et pro-oxydants, en fonction de diverses conditions. Parmi les plus importantes figurent la concentration de la substance chimique et la présence d'oxygène ou de métaux de transition (**Herbert., 1996**).

A la fin de notre discussion, il est difficile de comparer nos résultats avec d'autres études, car il n'existe aucune étude similaire concernant notre plante *inula viscosa*.

Conclusion

Conclusion

En conclusion, cette étude sur l'effet pro-oxydant *d'inula viscosa in vitro* a apporté des informations précieuses sur les propriétés de cette plante médicinale.

Nos résultats suggèrent que la plante *inula viscosa* peut potentiellement exercer des effets bénéfiques en induisant un stress oxydant contrôlé.

A la lumière des résultats obtenus, nous avons conclu :

- ✓ La préparation de l'intrait brut des feuilles *d'inula viscosa* nous a permis d'obtenir un rendement de 1,1 % et c'est un faible rendement.
- ✓ Le screening Phytochimique a révélé plusieurs métabolites secondaires tels que les tanins, les flavonoïdes, les alcaloïdes, mucilage et les saponosides. C'est une plante riche en différents métabolites secondaires.
- ✓ L'effet prooxydant de notre extrait est prouvé par :
 - Diminution de l'activité catalytique de la catalase,
 - Variation du taux de la GSH molécule antioxydant

Nos résultats sont prometteurs, mais des études complémentaires, notamment des essais précliniques et des études cliniques, sont nécessaires pour évaluer les effets de cette plante sur la santé humaine et déterminer ses applications thérapeutiques potentielles.

Ainsi, une utilisation appropriée *d'inula viscosa* dans le domaine médical nécessiterait une compréhension approfondie de ses mécanismes d'action et de ses effets sur le stress oxydatif *in vivo*. En résumé, cette recherche a élargi les connaissances sur l'effet pro-oxydant *d'inula viscosa in vitro*, fournissant une base solide pour de futures investigations visant à exploiter son potentiel médicinal dans le contexte du stress oxydatif. Ces découvertes pourraient éventuellement conduire au développement de nouvelles approches thérapeutiques ou de compléments alimentaires à base *d'inula viscosa*.

*Référence
bibliographie*

Référence bibliographie :

A

- **Abreu I.A. et Cabelli D.E. (2010).** Superoxide dismutases-a review of the etal associated mechanistic variations. *Biochimica et Biophysica Acta*. 1804 : 263-274.
- **Al-Dissi N.M. ; Salhab A.S. ; Al-Hajj H.A. (2001).** Effects of *Inula viscosa* leaf extracts on abortion and implantation in rats. *Journal of Ethnopharmacology* 77 (2001) 117–121.
- **Alper G. ; Onural O. ; Basri S. (2013).** Antioxidant and Antimicrobial Activities, and Phenolic Compounds of Selected *Inula* species from Turkey. *Natural Product Communications* 8(4):475-8.
- **Amr, A. et Domiati S. (2010).** Chemical composition and biological activity of essential oil of *Inula viscosa* from Jordan. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 13(1), 23-29.
- **ANOUCHÉ R. (2024).** Caractérisation des polymères pariétaux d'*Inula viscosa*. Thèse de doctorat de l'université de Oran, Faculté de Sciences de la Nature et de la Vie. p: 7-8.
- **Aprioku J.S. (2013).** Pharmacology of free radicals and the impact of reactive oxygen species on the testis. *J Reprod Infertil*. 14 (4) : 158-172.
- **Audrina P. (2016).** Validation d'une méthode de dosage des tanins condensés dans les matières végétales. Institut national de la recherche agronomique.

B

- **Bartosz G. (2003).** Generation of reactive oxygen species in biological systems. *Comments on toxicology*, 9(1), 5-21.
- **Benguerba A. (2008).** Etude Phytochimique et de la Phase Butanolique de l'Espece *Inula Crithmoides* l. Mémoire de magistère. Université Mentouri Constantine : P 90.
- **Benhammou N. (2006).** Etude des activités antimicrobienneet antioxydant des huiles essentielles et des composés phénolique de *Pistacia lentiscus*, *Pistacia atlantica* et *Inula viscosa* de la région de Tlemcen Magister en biologie, université aboubekr belkajd, Faculté des sciences , Département de Biologie, pp. 1-145.
- **Benlamdini N. ; Elhafian M. ; Rochdi A. et al. (2014).** Étude floristique et ethnobotanique de la flore

- **Bensakhria A. (2018).** Le stress oxydatif. Toxicologie générale. 9 : 79-82.
- **Benyahia A. (2014).** Contribution à l'étude photochimique et activités biologique de deux plantes médicinales *Inulaviscosa* et *Inula montana* Master en chimie ; Molécule Bioactive synthèses et application Tlemcen. Mémoire de l'université ABOU BEKR BELKAÏD DE TLEMCEN2014 ,51p.
- **Bicha S. (2003).** Etude de l'effet de la pollution du sol par les métaux lourds sur l'accumulation des métabolites secondaires de l'exsudat chloroforme d'*Inula viscosa*(Compositae). Thèse de magister. Université de Constantine.
- **Bielski B.H. ; Arudi R.L. ; Sutherland M.W. (1983).** A study of the reactivity of H₂O₂/O₂ – with unsaturated fatty acids. J. Bioi. Chem. 258 :4759-61.
- **Blandine G. (2006).** Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin. Thèse de Doctorat de l'Université JOSEPH FOURIER. 8p
- **Bonnefont-Rousselot D. ; Thérond P. ; Beaudeux JL. et al. (2001).** Aging and oxidative stress. Which potential markers ? Ann. Biol. Clin. 59(4) : 453-459.
- **Bonnefont-Rousselot D. ; Thérond P. ; Delattre J. (2003).** Radicaux libres et antioxydant. In : Biochime pathologie aspects moléculaires et cellulaires. P. 59-81.
- **Boulahfa R. ; Bourouba A. ; Benzaïou A. (2017).** Etude phytochimique et évaluation in vivo et in vitro de l'activité anti-inflammatoire de certains extraits de la plante médicinale *Inula viscosa*. Mémoire En Vue de l'Obtention du Diplôme de Master.
- **Bouyahya A. ; Et-Touys A. ; Khouchlaa A. et al. (2018).** Notes ethnobotaniques et phytopharmacologiques sur *Inula viscosa*. Volume 16, supplément 1, Décembre 2018.
- **Bssaibis F. ; Gmira N. ; Meziane. (2009).** Activité antibactérienne de *Ditrichiaviscosa* (L.)W Greuter. Rev. Microbial. Ind. San et Environn. Vol3, N° 1, pp.44-45.
- **Buonocore G. ; Perrone S. ; Tataranno M.L. (2010).** Oxygen toxicity : chemistry and biology of reactive oxygen species. In Seminars in Fetal and Neonatal Medicine (Vol. 15, No. 4, pp. 186190). WB Saunders.
- **Burton G. et Jauniaux E. (2011).** Oxidative stress. Best practice and research clinical obstetricsand gynaecology. 25 : 287-299.

C

- **Cadet J. et Wagner J.R. (2013).** DNA base damage by reactive oxygen species, oxidizing agents, and UV radiation. *Cold Spring Harbor perspectives in biology*, 5(2), a012559.
- **Carrière A. ; Galinier A. ; Fernandez Y. et al. (2006).** Les espèces actives de l'oxygène : le yin et le yang de la mitochondrie. *Med Sci (Paris)* 22 : 47-53.
- **Celik T.A. et Aslantürk O.S. (2010).** Evaluation of cytotoxicity and genotoxicity of Inula viscosa leaf extracts with Allium test. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, p : 1-8.
- **Cellat M. ; Tekeli I.O. ; Türk E. et al. (2023).** Inula viscosa ameliorates acetic acid induced ulcerative colitis in rats. *Biotech Histochem* 98(4):255-266.
- **Chahmi N.; Anissi J.; Jennan S. et al. (2015).** Antioxidant activities and total phenol content of Inula viscosa extracts selected from three regions of Morocco. *AsianPac J Trop Biomed*;5(3): 228-233.
- **Chance B. et Oshino N. (1971).** Kinetics and mechanisms of catalase in peroxisomes of the mitochondrial fraction. *Biochemical Journal*, 122(2), 225-233.
- **Chaou S. (2017).** Caractérisation phytochimique de la partie aérienne de la plante médicinale Inula viscosa L. (Asteraceae) de la région de Djinnet (Boumerdés). Mémoire de Master en Biochimie Appliquée. Université de Boumerdés., p (3-6).
- **Charbon G. ; Bjørn L. ; Mendoza-Chamizo B. et al. (2014).** Oxidative DNA damage is instrumental in hyperreplication stress-induced inviability of *Escherichia coli*. *Nucleic acids research*.42(21) : 13228-13241.
- **Ciccarelli D. ; Garbari F. ; Pagni A. M. et al. (2007).** Glandular hairs of the ovary: a helpful character for Asteroideae (Asteraceae) taxonomy. *Ann.Bot.Fennici* 44: 1-7.
- **Ciccarelli D. ; Garbari F. ; Pagni M.A. (2007) .**Glandular hairs of the ovary: a helpful character for Asteroideae (Asteraceae) taxonomy, *Ann. Bot. Fennici* Vol 44: 1-7.
- **Comhair S.A.A. et Erzurum S.C. (2002).** Antioxidant responses to oxidant-mediated lung diseases. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 283 (2): 246-55.
- **Cordell G.A. et Colvard M.D. (2005).** Some thoughts on the futures of ethnopharmacology, *Journal of Ethnopharmacology*, 100: 5-14.
- **Cox S.D. ; Mann C.M. ; Markham J.L. et al. (2000).** The mode of antimicrobial action of the essential oil of *Melaleuca alternifolia* (tea tree oil). *Journal of Applied Microbiology* 2000, 88, 170–175.

- **CSTROUA. (1985).** Pharmacopée africaine, 1^{er}Cd., Lagos, pp. 4-8

D

- de Provence, édition sud, « Le choix durable », France. 216p.
- **Delattre J. ; Beaudeux JL. ; Bonnefont-Rousselot D. (2005).** Radicaux libres et stress oxydant : aspects biologiques et pathologiques (pp. 87-108). Editions Tec & Doc.
- **Démarchez M. (2012).** Le stress oxydant cutané.
- **DERRADJI S. et MARZEN L. (2016).** Activités biologiques d'Inula viscosa. Mémoire de fin d'étude de l'université Saad DAHLAB de Blida1. P40.
- **Derradji S. et Marzan L. (2016).** Mémoire de fin d'études, Master en biologie " Génie biologique ". Université Blida 1.
- **Desmier T. (2016).** Les antioxydants de nos jours : définition et applications, thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie - université de limoges.
- **Djedioui A. (2010).** Evaluation de l'activité hypoglycémante de l'extrait aqueux d'inula viscosa : une plante de l'Est Algérien chez le rat avec un diabète induit. Mémoire du magistère. Université Badji Mokhtar-Annaba. 111p.
- **Douris P.C. ; Elokda A.S. ; Handrakis J.P. et al. (2009).** Martial art training enhances the glutathione antioxidant system in middle-aged adults. *J. Strength Cond. Res.* 23(5) : 1518-23.
- **Durand K. (2018).** Diabetes et stress oxydant. Thèse de Doctorat de l'Université d'Aix Marseille, Faculté de Pharmacie. 8p.

E

- **Eddouks M. ; Maghrani M. ; Lemhadri A. (2002).** Ethnopharmacological survey of medicinal plants used for the treatment of diabetes mellitus, hypertension and cardiac diseases in the south-east region of Morocco (Tafilet). *Journal of Ethnopharmacology* 82 (2002) 97_103.
- **Edeoga D. E. et Okwu Mbaebie B.O. (2005).** Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants; *African Journal of Biotechnology* Vol. 4 (7), pp. 685-688.
- **El Hamsas El Youbi A. ; Ouahidi I. ; El Mansouri L. et al. (2016).** Ethnopharmacological Survey of Plants Used for Immunological Diseases in Four Regions of Morocco. *European Journal of Medicinal Plants* 13(1): 1-24.

- **El Yaagoubi O.M. ; Lahmadi A. ; Bouyahya A. (2021).** Antitumor Effect of Inula viscosa Extracts on DMBA-Induced Skin Carcinoma Are Mediated by Proteasome Inhibition.
- **El-Baba C. ; Baassiri A. ; Kiriako G. et al. (2021).** Terpenoids' anti-cancer effects: focus on autophagy. Apoptosis.26(9-10):491-511.
- **El-Hilaly J. ; Hmammouchi M. ; Lyoussi B. (2003).** Ethnobotanical studies and economic evaluation of medicinal plants in Taounate province (Northern Morocco). Journal of Ethnopharmacology 86 (2003) 149–158.
- **Enam A.K. ; Afifi U.F. ; Al-Hussaini M. (2007).** Evaluation of the wound healing effect of some Jordanian traditional medicinal plants formulated in Pluronic F127 using mice (Mus musculus). Journal of Ethnopharmacology, 109(1):104-12.

F

- **Fakchich J. et Elachouri M. (2014).** Ethnobotanical survey of medicinal plants used by people in Oriental Morocco to manage various ailments. Journal of Ethnopharmacology.
- **Fauron R. et Donadieu Y. (1983).** La phytothérapie. Les thérapeutiques différentes. Edition Moloine. 245p.
- **Favier A. (2003).** Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. Mécanismes biochimiques. L'actualité Chimique.108-115.
- **Finkel T. (2011).** Signal transduction by reactive oxygen species.) J Cell Biol. Jul 11 ;194(1) :7-15.
- **FLEURIET.A et al., (2005).** Composés phénoliques des végétaux un exemple des métabolites secondaires d'importance économique, édition., Presses polytechniques et universitaires romandes : 121-216.
- **Fournier P. (1947).** Livre des plantes médicinales et veneuses de France, édition LECHEVALIER. P: 176-178.
- **Franco-Mican S.; Castro J. ; Campos M. (2010).** Preliminary study of the parasitic complex associated with *Dittrichia viscosa* in Andalusia. Journal article: IOBC/WPRS Bulletin, 2010, Vol. 53, 139-143.

G

- **Gardes-Albert M. (2006).** Physico-chemical aspects of reactive oxygen species. In Annales Pharmaceutiques Françaises (Vol. 64, No. 6, pp. 365-372).
- **Gardès-Albert M. et Jore D. (2005).** Aspects physicochimiques des radicaux libres centrés sur l’oxygène. Radicaux libres et stress oxydant. Paris, Lavoisier. 1-23p.
- **Gavric J. ; Andelkovic M. ; Tomovic L. et al. (2017).** Oxidative stress biomarkers, cholinesterase activity and biotransformation enzymes in the liver of dice snake (*Natrix tessellata* Laurenti) during prehibernation and post-hibernation. Ecotoxicol Environ Saf. 138 : 154-162.
- **Ghestman C. ; Culea M. ; Cozar O. (2001).** Comparative analysis of some active principles of herb plants by GC/MS- Talanta; vol.53; pp. 253-262.
- **Giuseppe G. et Peter J.O. (2004).** Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties. 1;37(3):287-303.
- **Gökbüllut A ;, Ozhan O. ; Satılmış. et al. (2013).** Antioxidant and antimicrobial activities, and phenolic compounds of selected *Inula* species from Turkey. Nat Prod Commun 8(4):475-8.
- **Goldstein S. ; Meyerstein D. ; Czapski G. (1994).** The Fenton reagents. Free Rad Biol Med.15:435-45.
- **Guignard J.L. (1994).** Abrégé Botanique. 9éme Ed: p 203-204.

H

- **Haleng J. ; Pincemail J. ; Defraigne J.O. (2007).** Le stress oxidant. Rev Med Liege 2007; 62 : 10 : 628-638.
- **Hannah K. ; Lamprini K. ; Aikaterini A. (2021).** Antimicrobial Effects of *Inula viscosa* Extract on the In Situ Initial Oral Biofilm. Nutrients 11;13(11):4029.
- **Haoui I. ; Derriche R. ; Madani L. (2011).** Analysis of the chemical composition of essential oil from Algerian *Inula viscosa* (L.) Aiton. Arabian Journal of Chemistry :587–90.
- **Haoui I.E. ; Derriche R. ; Madani L. et al. (2011).** Analysis of the chemical composition of essential oil from Algerian *Inula viscosa* (L.) Aiton.arab. J. Chem., In Press.

- **Haoui, I.E. ; Derriche, R ; Madani, L. ; Oukali, Z. (2015).** Analysis of the chemical composition of essential oil from Algerian Inula viscosa (L.) Aiton. Arabian Journal of Chemistry 8, 587–590.
- **Harnafi H. et Mekhfi H. (2009).** Effet antihypertenseur des feuilles d'Inula viscosa. Phytotherapie 7(6):309-312.
- **HARRAR A.E. ; BENSLAMA A.R. ; EKHERBACHE A. (2020).** Evaluation de l'activité antioxydante in vitro des extraits de la plante Inula viscosa L. Mémoire de fin d'étude l'UNIVERSITE MOHAMED BOUDIAF DE M'SILA. 26p.

I

- **Ighodaro O.M. et Akinloye O.A. (2018).** First Line Defence Antioxidants-Superoxide Dismutase (SOD), Catalase (CAT) and Glutathione Peroxidase (GPX): Their Fundamental Role in the Entire Antioxidant Defence Grid. Alexandria Journal of Medicine, 54, 287-293.
- **Ignat I. ; Wolf I. ; Popa I.V. (2011).** A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. Food chemistry. 126(4):1821-35.
- **Iserin P. (2007).** Larousse encyclopédie des plantes médicinales . Ed Larousse , Paris .p335 .

J

- **Jain P.K. et Joshi H. (2012).** Coumarin: Chemical and Pharmacological Profile. Journal of Applied Pharmaceutical Science 02 (06); 2012: 236-240.
- **Jamdade C.B. et Bodare R.D. (2022).** A mini review on free radicals-generated in biological System.
- **Jiamin G. ; Zhen L. ; Zhichao Z. et al. (2022).** Natural terpenoids with anti-inflammatory activities: Potential leads for anti-inflammatory drug discovery. Bioorg Chem . 2022 Jul:124:105817.
- **Jones D.P. (2008).** Radical-free biology of oxidative stress. Am J Physiol Cell Physiol 295.
- **Joris V. (2015).** Effets potentiels et mécanismes d'action antioxydant et anti-inflammatoire d'un rapport nutritionnel de spirulines enrichies en silicium. Thèse de Doctorat en Alimentation et Nutrition à l'université de Montpellier en France.
- **Judy L.B. ; Michael A. ; Trevor M.P. et al. (2000).** Role of Quinones in Toxicology. Chem. Res. Toxicol. 2000, 13, 3, 135–160.

K

- **Kansole M.M.R. (2009).** Etude ethnobotanique, phytocuimique et activités biologiques de quelques lamiaceae du Burkina Faso: cas de *Leucas martinicensis* (Jacquin) R. Brown, *Hoslundia* . et *Orthosiphon Pallidus* royle ex benth. Mémoire d'EtudesApprofondies (D.E.A) en Sciences Biologiques AppliquéesBurkinaFaso: p 34-42.
- **Karumi P.A.; Onyeyili V.O. ; Ogugbuaja. (2004).** Identification of Active Principles of *M. balsamina* (Balsam Apple) Leaf Extract. *J. Med. Sei.*, 4 (3): 179-182 July-September, 2004
- **Kattouf J.; Belmoukhtar M. ; Harnafi H. ; et al. (2009).** Effet antihypertenseur des feuilles d'*inula viscosa*. Article original Pharmacognosie. *Phytothérapie* 7 :1_4.
- **Khalil E.A. ; Afifi F.U. ; Al-Hussaini M.(2007).** Evaluation of the woundhealingeffect of someJordaniantraditionalmedicinal plants formulated in pluronic F127 usingmice (Mus musclus).*Journal of Ethnopharmacology* , Vol 129 : 104-112.
- **Kheira. ; Amimour. ; Meriem. (2017).** Etude de pouvoire antioxydant et antibactérien des flavonoides de *l'inula viscosa*.
- **Kheyar N. ; Meridja D. ; Belhamel K. al. (2014).** Etude de l'activité antibactérienne des huiles essentielles d'*Inula viscosa*, *Salvia officinalis* et *Laurus nobilis* de la région de Bejaia. *Algerian Journal of Natural Products* 2:1(2014)18-26.
- **Koechlin-Ramonatxo C. (2006).** Oxygène, stress oxydant et supplémentations antioxydantes ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutrition clinique et métabolisme*, 20(4), 165-177.
- **Koolman J. et Röhm K-H. (2004).** *Atlas de Poche de Biochimie*. 3e édition. Flammarion, Paris. 478p.

L

- **LARDRY J.M. et al., (2007).** L'Aromathérapie et les huiles essentielles. *Kinesither Rev*, 61 : 7-14.
- **Lau A.T. ; Wang Y. ; Chiu J.F. (2008).** Reactive oxygen species : current knowledge andapplications in cancer research and therapeutic. *J Cell Biochem*.104 (2): 657-667.
- **Lecomte J. (2015).** Lutter naturellement contre la Mouche de l'Olive, Saint-Rémy
- **Lee K.H. (2004).** Current developments in the discovery and design of new drug candidates from plant natural product lead, *Journal of Natural Products*, 67: 273-283.

- **Lee. et al. (2003).** Cacao has more phenolic phytochemicals and a higher antioxydant capacity than teas and red wine, *J Agric Food chem.*, 51 : 7292-7295.
- **Lenaz G. (2006).** Mitochondria and reactive oxygen species, Which role in physiology and patholog? *Adv Exp Med Biol.* ; 942 :93-136).
- **Leverve X. (2009).** Stress oxydant et antioxydants ? *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 44(5), 219- 224.
- **Lhuillier A. (2007).** Contribution à l'étude phytochimique de quatre plantes malgaches : Agauria salicifolia hook.f ex oliver, agauria polyphylla Baker (ericaceae), tambourissa trichophylla Baker (monimiaceae) et embelia concinna Baker (myrsinaceae). Doctorat de l'institut national polytechnique de Toulouse, spécialité. P :214.
- **Liguori I. ; Russo G. ; Curcio F. et al. (2018).** Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging.* 13: 757-772.

M

- **Mahenina J.M. (2013).** Etude chimique et biologique de saponines isolées de trois espèces malgaches appartenant aux familles des Caryophyllaceae, Pittosporaceae et Solanaceae. Thèse de doctorat de l'UNIVERSITE de BOURGOGNE.
- **Malecky M. (2006).** Métabolisme des terpénoides chez les caprins. Thèse de doctorat de l'institut des sciences et des industries du vivant et de l'environnement (Agro Paris Tech) France.
- **Mamadou B. (2011).** Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de Nauclea latifolia Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali. Thèse de doctorat de l'université de Mali, Faculté des SCIENCES et & TECHNIQUES. P : 26-27.
- **Marcos A.D.J. ; Ronald.W.N.E. ; André L.C. et al. (2022).** Quinones as an Efficient Molecular Scaffold in the Antibacterial/Antifungal or Antitumoral Arsenal. *Int J Mol Sci.* 15;23(22):14108.
- médicinale du Haut Atlas oriental (Haute Moulouya). *Journal of Applied Biosciences* 78:6771 – 6787.
- **Menon S.G. Goswami P.C. (2007).** A redox cycle within the cell cycle: ring in the old with the new. *Oncogene.* 26: 1101-1109.
- **Merabet S. (2021).** Etude ethnobotanique des plantes médicinales à effet Anti-inflammatoire dans la région de Mila, et l'évaluation de l'activité Anti-inflammatoire in

vivo de l'extrait méthanolique d'*Inula viscosa* L. Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de Master

- **Migdal C. et Serres M. (2011).** Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. Médecine Science, 27(4), 405–412.
- **Migheli R. ; Virdis P. ; Galleri G. et al. (2022).** Antineoplastic Properties by Proapoptotic Mechanisms Induction of *Inula viscosa* and Its Sesquiterpene Lactones Tomentosin and Inuvisolide. *Biomedicines* 28;10(11):2739.
- **Migheli R. ; Virdis P. ; GraziaG. et al. (2022).** Antineoplastic Properties by Proapoptotic Mechanisms Induction of *Inula viscosa* and Its Sesquiterpene Lactones Tomentosin and Inuvisolide. *Biomedicines* 10(11):2739.
- **Milane H. (2004).** La quercétine et ses dérivés : molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres ; études et applications thérapeutiques. L'Université Louis Pasteur. P : 268.
- **Monteil C. ; Mulder P. ; Thuillez C. (2004).** Stress oxydant et insuffisance cardiaque : une cible thérapeutique utopique ? Médecine thérapeutique Cardiologie. 2 : 75-85.

N

- **Natália K.G.C. , Johnatan W.S.M. ; José G.M.C. et al. (2023).** Quinones: Biosynthesis, Characterization of ¹³C Spectroscopical Data and Pharmacological Activities. *Chem Biodivers.*20(12):e202301365.
- **Nathan C. et Barton G.M. (2002).** Points of control in inflammation. *Nature* VOL 420: p 846-852.

O

- **Ouahchia C. ; Cherif H. ; Hamaidi. C. et al. (2017).** TOXICITÉ AIGUË ET SUBAIGUË DES EXTRAITS MÉTHANOLIQUES D'*INULA VISCOSA* L. (DITTRICHIA VISCOSA L.). *Revue Agrobiologia* (2017) 7(2): 562-573.
- **Ouari S. et Benzidane N. (2024).** Chemical composition, biological activities, and molecular mechanism of *Inula viscosa* (L.) bioactive compounds: a review. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol.*

P

- **PARIS R.R. et MOYSE H. (1965).** Abrégé de matières médicales. Collection de pharmacie sous la direction de JAMOT, Tome 1, édition., Masson : 78-79-453.

- **Parolin P. ; scotta M.I. ; Bresch C. (2014).** Biology of *Dittrichia viscosa* a Mediterranean ruderal plant. International Journal of experimental Botany. 83(1):251-262.
- **Peter H. ; Raven R. ; Franklin E. ; Susan E.E. (2003).** Biologie végétale, De Boeck Université : p 968.
- **Pincemail J. ; Meurisse M. ; Limet R. et al. (2002).** Méthodes d'évaluation du stress oxydatif chez l'homme : importance en matière de prévention. Medi Sphere :95.
- **Poprac P. ; Jomova K. ; Simunkova M. et al. (2017).** Targeting Free radicals in oxidative

Q

- **Quezel P. et Santa S. (1963).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Centre national de la recherche scientifique, Tome 2 :218-940.

R

- **Reeb C. (2010).** Plantes mellifères : L'Inule visqueuse. Abeilles & Fleurs, 720, p : 18-20.
- **Rekkal M. ; Maachou O. (2016).** Contribution à l'étude de l'activité antimicrobienne de l'extrait aqueux d'inula viscosa.
- **Richter B.D. ; baumgartner J.V. ; Wigington P. et al. (1988).** How much water does a river need ? FreshwaterBiology. 37: 231-249.

S

- **Seca A. ; Grigore A., ; Pinto D.C.G.A. et al. (2014).** The genus *Inula* and their metabolites: From ethno pharmacological. Journal of Ethno pharmacology.
- **Senhadji A.A.Z. ; Bouri A. ; Mkedder I. (2022).** Evaluation of the genetic diversity of *Inula viscosa* (Vahl) Mast. in northwestern Algeria. Genetics & Biodiversity Journal. ISSN: 2588-185X.
- **Serafini M. ; Ilaria Peluso I. ; Raguzzini A. (2010).** Antioxidants and the immune system Flavonoids as anti-inflammatory agents. Proceedings of the Nutrition Society. P : 274.
- **Sheng Y. ; Abreu I.A. ; Cabelli D.E. et al. (2014).** Superoxide Dismutases and Superoxide Reductases. Chem Rev. Apr 9;114(7):3854–918.

- **Slaughter M.R. et O'Brien P.J. (2000).** Fully-automated spectrophotometric method for measurement of antioxidant activity of catalase. *Clinical biochemistry*, 33(7), 525-534.
- **Smirnoff N. (2018).** Ascorbic acid metabolism and functions : a comparison of plants and mammals. *Free Radic Biol Med.* 122: 116-129.
- **Szabó C. ; Ischiropoulos H. ; Radi R. (2007)** Peroxynitrite : biochemistry, pathophysiology and development of therapeutics. *Nat Rev Drug Discov* 6, 662–680.

T

- **Talib W.H. ; Zarga M. H. A. ; Mahasneh A. M. (2012).** Anti proliferatives, antimicrobial and apoptosis incucing effects of compounds isolates from Inula viscose. *Molecules Journal*, 17 , p: 3291- 3303.
- **Taso O.V. ; Philippou A. ; Moustogiannis A. et al. (2019).** Lipid peroxidation products and their role in neurodegenerative diseases. *Ann Res Hosp* 3 : 1-10.
- **Teixidor-Toneu I. ; Martin G.J. ; Ouhammou A. et al. (2016).** An ethnomedicinal survey of a Tashelhit-speaking community in the High Atlas, Morocco. *Journal of Ethnopharmacology*.
- **Tessier F. et Marconnet P. (1995).** Radicaux libres, systèmes antioxydants et exercice." *Science & sports* 10.1 1-13.
- **Thomas M. ; Nelson G. ; Patonay G. ; Warner I. (1988).** Analysis of drug binding sites on human serum albumin using multidimensional fluorescence measurements *Spectrochimica Acta Part B :Atomic Spectroscopy* 43, 651-660.

W

- **Wang J. ; Xiong S. ; Xie C. et al. (2005).** Increased oxidative damage in nuclear and mitochondrial DNA in Alzheimer's disease. *Journal of neurochemistry*, 93(4), 953-962.
- **Wenqiao W. ; Ben-Daniel B.H.; Yigal C. (2004).** Control of Plant Diseases by Extracts of Inula viscosa. *Phytopathology* 94(10):1042-1047.

X

- **Xiong Y. ; Zhou S. ; Sun Y. et al. (2017).** Vitamin C and Ee supplements enhance the antioxidant capacity of erythrocytes obtained from aged Rats *Rejuvenation Res.* 20 : 85-92.

Z

- **Zbadi R. ;Mohti H. ; Moussaoui F. (2018).** Stress oxydatif: évaluation du pouvoir antioxydant de quelques plantes médicinales.mt, 24 (2) :134-41.
- **Zeouk I. ; Sifaoui I. ; López-Arencibia A. (2020).** Sesquiterpenoids and flavonoids from *Inula viscosa* induce programmed cell death in kinetoplastids. *Biomed Pharmacother*:130:110518.
- **Zielinski Z.A. et Pratt D A. (2017).** Lipid peroxidation : Kinetics, mechanisms, and products. *J Org Chem*. 82(6) : 2817-2825.
- **Zuluaga M. ; Gueguen V. ; Pavon-Djavid G. et al. (2017).** Carotenoids from microalgae to block oxidative stress. *Bioimpacts*. 7 : 1-3.