

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE



Université Mouloud MAMMERI de Tizi-Ouzou
Faculté des Sciences Biologiques et des Sciences Agronomiques
Département de Biochimie et Microbiologie

Mémoire de fin d'étude

En vue de l'obtention d'un diplôme du Master en Biologie
Spécialité Alimentation Humaine et Qualité des Produits

**Synthèse bibliographique des effets anti-inflammatoires
de la quercétine : Les mécanismes moléculaires**

Réalisé par:

M^{elle} HAMIDECHE Lynda

M^{elle} NACER CHERIF Sylia

Présenté devant le jury :

Président : : Mr OUELHADJ A.

- Maitre de conférences classe A

Examineurs : : Mr YEZID H.

- Maitre de conférences classe B

Promoteur : Mr BOUAZZA B.

- Maitre de conférences classe B

Année Universitaire : 2015/2016

Remerciements

C'est avec un réel plaisir qu'on réserve ces lignes en signe de gratitude et de profonde reconnaissance à tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation et à l'aboutissement de ce travail.

On tient tout d'abord et surtout à remercier :

Notre promoteur Mr. BOUAZZA, docteur en biochimie et biologie moléculaire, maitre de conférences classe B à l'UMMTO, qui a accepté de nous encadrer, nous a confié ce travail riche d'intérêts et nous a guidé à chaque étape de sa réalisation, pour ses précieux conseils de tout ordre, sa disponibilité, sa patience et sa gentillesse ainsi que pour avoir accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail. Nous ne saurons jamais exprimer toute notre profonde gratitude pour sa contribution et son soutien.

Aux membres du jury, le Président Mr. OUELHADJ et l'examineur Mr YEZZID qui nous honorent de leur présence.

Je remercie toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail. Un grand merci à tous

Dédicaces

Je dédie ce travail à mes parents qu'ils trouvent ici toute ma gratitude

Pour leur soutien tout le long de mes études.

À mes très adorables sœurs Kahina, Fatima et mes chers Frères

Hocine et Aghilas.

À mon cher fiancé pour sa présence, sa compréhension et son

accompagnement durant ce parcours.

À ma très chère binôme Lynda et toute sa famille.

À mes adorables beaux parents pour leur soutien.

À tous mes oncles et mes tantes sans omettre leurs petites familles.

À mes belles sœurs et beaux frères et leurs petites familles.

sylia

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail à DIEU le tout puissant.

A mes très chers parents pour leur éducation et leur amour, qui m'ont toujours souhaité la réussite; que DIEU les protège et leur accorde une longue et heureuse vie pleine de santé et de bonheur car ce travail représente le fruit de leur soutien, leur sacrifices et leur encouragements durant toutes mes années d'étude.

A mes chers frères : Azzedine, Marwane, Sofiane et leur femmes, Redha, Youcef et surtout Adel.

A mes chères sœurs : Malika, Yasmine et Warda.

A ma chère tante Djamila que j'adors beaucoup et qui m'a vraiment encouragé pendant toute ma vie car je pourrai jamais oublier son soutien et ses conseils qui m'ont beaucoup aidé à arriver à ce que je suis aujourd'hui.

Mes dédicaces ne seront pas complètes sans citer mon fiancé ainsi que sa famille.

A toutes mes amies pour leur aide et leurs encouragements.

Lynda

Remerciements.....	I
Dédicaces.....	II
Liste des abréviations.....	III
Liste des figures	IV
Liste des tableaux	V
Résumé.....	VI
Introduction.....	1
Chapitre I : Généralités sur les flavonoïdes	
I.1 Définition	2
I.2 Distribution.....	4
I.3 Propriétés des flavonoïdes.....	4
I.3.1 Propriétés anti-oxydantes.....	4
I.3.2 Propriétés anti-ulcérogènes.....	4
I.3.3 Propriétés anticancéreuses.....	4
I.3.4 Propriétés anti-inflammatoires.....	4
I.3.5 Autres propriétés des flavonoïdes.....	5
Chapitre II : La quercétine	
II.1 Définition.....	6
II.2 Sources alimentaires.....	6
II.3 Teneur de la quercétine dans certains aliments.....	7
II.4 La consommation de la quercétine dans le monde.....	7
II .5 Propriétés de la quercétine.....	8
II.5.1 Propriétés physico-chimiques.....	9
II.5.2 Propriétés anti-oxydantes.....	9
II.5.3 Propriétés antihistaminiques.....	11
II.5.4 Propriétés antihypertenseurs et anti-cardiovasculaires.....	12
II.5.5 Propriétés anticancéreuses	12

II.5.6 Propriétés anti- inflammatoires.....	12
II.5.7 Autres propriétés.....	13
II .6 Absorption, transformation, transport et excrétion de quercétine.....	13
II.7 Les effets secondaires de la quercétine	13

Chapitre III : Effets anti inflammatoires de la quercétine : les mécanismes moléculaires

Introduction	14
III.1 Les mécanismes moléculaires d'action de la quercétine.....	15
III.1.1 Effets sur l'asthme	15
III.1.2 Effets sur la polyarthrite rhumatoïde.....	19
III.1.3 Effets dans le syndrome métabolique	20
III.1.4 Effets sur l'activité de NF- κ B chez les hépatocytes.....	21
III.1.5. Inhibition de TNF- α par la modulation de NF- κ B et I κ β	24
III.1.6. Effets dans le cas de la septicémie.....	26
III.1.7. Effets dans le cancer de la prostate.....	28

Conclusion et perspectives

Annexes

Rapport du stage pédagogique

Références bibliographiques

Abréviations

AHR: Airway Hyperresponsiveness.

AICAR: 5-Aminoimidazole-4-Carboxamide Ribonucleotide.

AKT: Protein kinase B.

AMPK: Activated Adenosine Monophosphate Protein kinase.

ASA: Acetylsalicylic Acid.

BALF: Bronchoalveolar lavage fluids.

BAX: Bcl-2–Associated X.

BC: Before Christ.

Bcl-2: B cells of lymphoma 2.

PBMC: Peripheral Mononuclear blood cells.

COX-2: Cyclooxygenase 2.

ERK: Extracellular-signal-Regulated kinase.

FCER1: High-affinity IgE FC Receptor.

HIF: Hypoxia Inductible Factor.

ICAM-1: Intercellular Adhesion Molecule-1.

IFN- γ : Interferon gamma.

IKK: I κ B Kinase.

IL: Interleukin.

iNOS: inducible Nitric Oxide Synthase.

INVS: Institut de Veille Sanitaire.

JNK: C-Jun N-terminal kinase.

LPS: Lipopolysaccharides.

LT: Lymphocytes T.

Abréviations

LTB4: Leukotriene B4.

MAPK: Mitogen-Activated Protein (MAP) kinase.

MBP : Major basic protein.

MCP-1: Monocyte Chemoattractant Protein 1.

MMP: Matrix Metalloproteinase.

mTOR: mammalian Target Of Rapamycin.

NF- κ B: Nuclear Factor-KB.

NO: Nitric Oxide.

NKT: Natural killer T.

PaCO₂: Pressure of Carbon dioxide.

pAKT : phosphore AKT.

Ppc1: Phosphoenolpyruvate carboxylase 1.

PSA: Prostate-Specific Antigen.

PI3K: Phosphatidylinositol (PI) 3-kinase.

P38 MAPK: P38 Mitogen-Activated Protein kinase.

ROS : Reactive oxygen species .

Th : T helper.

TIMP: Tissue Inhibitor of Metalloproteinase.

TLR4: Toll Like Receptor 4.

TNF- α : Tumor Necrosis Factor alpha.

Treg: T regulatory cell.

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

Liste des figures

Figure 1: Squelette de base des flavonoïdes.

Figure 2: La quercétine en supplément alimentaire.

Figure 3: Structure chimique de la quercétine.

Figure 4: Structures moléculaires des métabolites de la quercétine obtenus lors de la glucoronidation, méthylation et sulfatation.

Figure 5: Schéma représentatif des effets de la quercétine dans la maladie de l'asthme.

Figure 6: La régulation des réponses inflammatoires dans le tissu adipeux.

Figure 7: Schéma récapitulant les mécanismes d'inhibition de la synthèse du $\text{TNF } \alpha$.

Figure 8: Schéma illustrant l'action de la quercétine dans le traitement du sepsis.

Figure 9: Schéma récapitulant les mécanismes anti-cancer de la prostate.

Liste des tableaux

Tableau 1: Sources alimentaires des flavonoïdes.

Tableau 2: Quantité de la quercétine dans quelques aliments comestibles.

Tableau 3: La consommation quotidienne et moyenne de quercétine au nord de la Chine.

Résumé:

La quercétine, un flavonoïde trouvé dans les plantes et les fruits, a été signalé avoir des effets anti-inflammatoires, qui sont médiés par l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires. Le but de cette recherche bibliographique était d'étudier l'effet de la quercétine dans la modulation de l'activité du NF- κ B qui contribue au contrôle de rétraction de l'inflammation par divers mécanismes pour influencer sur l'amplitude de la durée de la réponse inflammatoire.

abstract:

Quercetin, a flavonoid found in plants and fruits, has been reported to have anti-inflammatory effects, which are mediated by the inhibition of pro-inflammatory cytokines. The aim of this bibliographic study was to investigate the effect of quercetin in modulating the activity of NF- κ B which contributes to the control of inflammation retraction by various mechanisms to influence the amplitude of the duration of the inflammatory response.

Introduction

Introduction

Durant ces dernières années, plusieurs études ont montré que les flavonoïdes possèdent de remarquables activités biologiques et pharmacologiques, notamment anti-inflammatoires, anti-oxydantes et anti-tumorales, ce sont des substances naturelles retrouvées en abondance dans les plantes, les fruits et les légumes.

Parmi les différentes molécules appartenant à la famille des flavonoïdes, la quercétine, elle est connue pour ses multiples effets bénéfiques sur l'organisme et a fait l'objet de nombreuses études *in vitro* et *in vivo* sur des modèles animaux et chez l'homme.

Le quercétol est un flavonol trouvé naturellement dans une grande variété d'aliments incluant les oignons, les pommes, le thé, certaines graines et des fruits oléagineux comme les noix. Ce polyphénol est un élément nutritif qui possède de puissantes propriétés anti-oxydantes et anti-inflammatoires.

Les anti-inflammatoires figurent parmi les médicaments les plus vendus. Non seulement le nombre de maladies inflammatoires est élevé, mais de plus en plus de gens en sont atteints, et ceci de plus en plus sévèrement. Les anti-inflammatoires pharmaceutiques (aspirine, cortisone...) sont puissants et efficaces. Ils présentent cependant de nombreuses contre-indications qui rendent leur utilisation problématique.

Il est dès lors intéressant de savoir que la nature nous offre une foule de plantes médicinales, ainsi que d'autres remèdes à action anti-inflammatoire. Ceux-ci pourraient avoir moins d'effets secondaires néfastes.

Dans cette étude, notre objectif est de faire une synthèse des différents mécanismes moléculaires de la quercétine comme molécule anti-inflammatoire et de faire le point sur l'effet qu'elle peut avoir dans certaines maladies inflammatoires notamment l'asthme.

Chapitre I. Généralités sur les flavonoïdes

Généralités sur les flavonoïdes

I.1 Définition

Le terme «flavonoïde» désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols, caractérisé par un squelette à 15 atomes de carbones. Les polyphénols sont des substances responsables de la coloration de nombreux fruits et légumes et représentent une source importante d'antioxydants dans l'alimentation humaine (MAHOMOODALLY et *al.*, 2005).

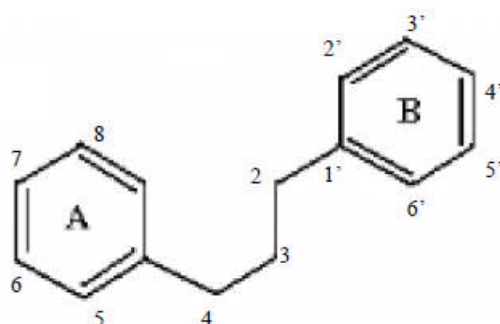


Figure 1. Squelette de base des flavonoïdes (BRAVO, 1998).

I.2 Distribution

Les flavonoïdes sont présents dans toutes les parties des végétaux supérieurs: racines, Tiges, feuilles, fruits, graines, bois et pollens.

Tableau I. Sources alimentaires des flavonoïdes (HAVESTEEN, 2002).

Généralités sur les flavonoïdes

Aliments	Flavonoides
Fruits du genre citrus	Flavanones • Naringénine
Peau des fruits, Persil, thym, romarin, céleri Céleri, persil	Flavones • Chrysene • Apigénine • Lutéoline
Radis, Brocoli, Thé noir Oignon, Pomme, Olive, Tomate Canneberge	Flavanols • Kaempférol • Quercétine • Myricétine
Soja, Haricots verts, Haricots noirs et Pois	Isoflavones • Génistéine • Daidzeine
Thé noir, Thé vert Cassis, Myrtilles	Flavan-3-ols • Epicatéchine • Catéchine
Raisins, Fraises, cassis Framboises, fraises	Anthocyanidols • Cyanidol • Malvidol • Apigénidol

I.3 Propriétés biologiques des flavonoïdes

I.3.1 Propriétés anti-oxydantes

D'après HELLIWELL (1994), les mécanismes d'action d'un flavonoïde peuvent comprendre:

Généralités sur les flavonoïdes

- a. Le piégeage direct des espèces oxygénées réactives (ROS);
- b. L'inhibition des enzymes et la chélation des traces métalliques responsables de la production des ROS;
- c. La protection des systèmes de défense antioxydants.

I.3.2 Propriétés anti-ulcérogènes

Les flavonoïdes sont capables de protéger la muqueuse gastrique contre les divers agents ulcérogènes. La naringine et la quercétine exercent ses effets cytoprotecteurs grâce à un complexe impliquant la stimulation de la prostaglandine et l'inhibition de la production de leucotriènes via la production de mucus et de ses propriétés antioxydantes (GHEDIRA, 2005).

I.3.3 Propriétés anticancéreuses

Elles sont à l'origine de plusieurs mécanismes:

- Piégeage des radicaux libres.
- Inhibition du métabolisme d'acide arachidonique.
- Formation d'un complexe inactif avec le carcinogène (HERTOG, 1996).
- Prévention de l'activation des métabolites carcinogènes.
- Inhibition de la prolifération des cellules cancéreuses.
- Arrêt du cycle cellulaire des cellules cancéreuses.
- Induction de l'apoptose.
- Inhibition des processus d'angiogenèse (REN et *al.*, 2003).

I.3.4 Propriétés anti-inflammatoires

Les mastocytes sont des cellules qui participent aux réactions allergiques et à l'inflammation en sécrétant des médiateurs inflammatoires comme l'histamine et des cytokines pro-inflammatoires. L'action pharmacologique des flavonoïdes suggère qu'ils pourraient présenter un intérêt dans le traitement des désordres allergiques en sous-réglant l'activation des mastocytes. L'effet anti prolifératif de ces molécules pourrait s'expliquer par leur capacité à inhiber l'activité de certaines protéines kinases. Par ailleurs, les flavonoïdes sont capables de diminuer la libération d'histamine par les basophiles et les mastocytes (PARK et *al.* , 2008).

I.3.5 Autres propriétés des flavonoïdes

Les flavonoïdes peuvent aussi empêcher l'apparition du diabète ou du moins le réduire en inhibant l'enzyme aldose réductase (CHAUDHRY et *al.*, 1995). ONG et KHOO ont rapporté que ces flavonoïdes possèdent un effet hypoglycémiant chez des animaux diabétiques. Alors que certains peuvent entraver l'athérosclérose et par conséquent réduire le risque des maladies cardiovasculaires. Ils peuvent aussi avoir des effets différents:

- Protection des plantes contre les radiations UV.
- Implication dans les processus de défense de la plante contre les infections (bactériennes et virales).
- Agissent comme des pigments ou des co-pigments.
- Modulation de la distribution d'auxine.
- Fonctionnent comme des signaux moléculaires de reconnaissance entre les bactéries symbiotiques et les légumineuses afin de faciliter la fixation de l'azote moléculaire.
- Régulation de l'élongation des tiges.
- Interviennent dans la maturité des fruits .
- Sont à l'origine des goûts amers et astringents afin de repousser les animaux herbivores (PARK et CHA, 2003 ; SUBSAMANIAN et *al.*, 2007 ; YANG et *al.*, 2008).

Chapitre II. Généralités sur la quercétine

Généralités sur La quercétine

II.1 Définition

La quercétine est l'un des flavonoïdes les plus actifs (flavonols), elle est retrouvée naturellement dans plusieurs fruits et légumes (DE VRIES et *al.*, 1997).

Ce polyphénol fut découvert en même temps que la vitamine C par Albert Szent-Györgyi en 1937. Il est souvent associé à cette dernière car elle aide à améliorer son absorption et en même temps, retarde son élimination.

Elle est souvent proposée comme supplément alimentaire sous forme de comprimés ou de capsules (Anonyme 1) (Figure 2).



Figure 2. La quercétine en supplément alimentaire (Anonyme 1).

II.2 Sources alimentaires

On peut retrouver la quercétine dans plusieurs variétés d'aliments, à savoir:

- Les fruits: les pommes, les raisins rouges, les baies, les câpres, les cerises, les agrumes, les tomates (MITCHELL et *al.*, 2003), certaines graines et des fruits oléagineux comme les noix.
- Les légumes: l'ail, le brocoli, le haricot vert, les oignons plus particulièrement les oignons rouges (SMITH et *al.*, 2003).
- Les boissons: le thé vert, le vin rouge et même dans le miel (PETRUS et *al.*, 2011).

Généralités sur La quercétine

- Les plantes (médicinales): le ginkgo, le millepertuis mais aussi la propolis.

II.3 Teneur de la quercétine dans certains aliments

La quercétine est présente dans les aliments à des teneurs variables, allant des aliments riches comme les câpres, à des aliments à des faibles teneurs à savoir le vin rouge (Tableau II).

Tableau II. Quantité de la quercétine dans quelques aliments comestibles (Anonyme 3).

Aliments	Teneur en mg / Kg
Câpres	1808
Pomme	1700
Piment fort, jaune, cru	506
Chocolat noir	205
Oignon rouge cru	199
Myrtille sauvage	177
Cassis	57
Brocoli cru	32
Thé vert	27
Cerise	12
Vin rouge	8.3

II.4 La consommation de la quercétine dans le monde

-Au nord de la Chine

La consommation de la quercétine grâce à une alimentation riche en fruits et légumes au nord de la Chine a été rapportée comme suite:

Tableau III. La consommation quotidienne (SUN et *al.*, 2015) et moyenne (ZHANG et *al.*, 2010) de quercétine au nord de la Chine.

Aliments	Consommation quotidienne(%)	Consommation moyenne(%)
Pommes	7,4	3,7
Pomme de terre	3,9	2,5
La laitue	3,8	-
Les oranges	3,8	-
Céleri	-	2,2
L'aubergine	-	2,2
Actinidia	-	1,6

-Aux Etats-Unis

La consommation de flavonoïdes est d'environ 13 mg/jour pour les adultes américains, tandis que la quercétine représente les trois quarts de ce montant. L'apport de la quercétine est en moyenne de 14,90 à 16,39 mg/jour (SAMPSON et *al.*, 2002).

-Au Japon

Généralités sur La quercétine

Les apports moyens et médians de quercétine sont de 16,2 et de 15,5 mg/jour (NISHIMURO et *al.*, 2015).

-En Australie

La consommation moyenne des adultes de flavonoïdes totaux est de 454 mg/jour (SOMERSET et *al.*, 2008).

-En Espagne

La consommation quotidienne moyenne de quercétine est de 18,48 mg/jour (ZAMORA-ROS et *al.*, 2009).

-En Afrique

Temps que ce flavonoïde est considéré comme un métabolite secondaire, donc il est consommé naturellement via l'utilisation de plantes thérapeutiques telles que *P. africanum* (*Pygeum africanum*), *Z. capense* (*Zanthoxylum capense*) et *C. anisata* (*Clausena anisata*) comme remèdes anti-inflammatoires, en Afrique du Sud (IWALEWA et *al.*, 2007 ; HODZIC et *al.*, 2009).

II.5 Propriétés de la quercétine

II.5.1 Propriétés physico-chimiques

La nomenclature donnée par l'Union Internationale de Chimie Pure et Appliquée (UICPA) pour la quercétine est la 3, 3', 4', 5,7-pentahydroxy-2-phénylchromen- 4-one.

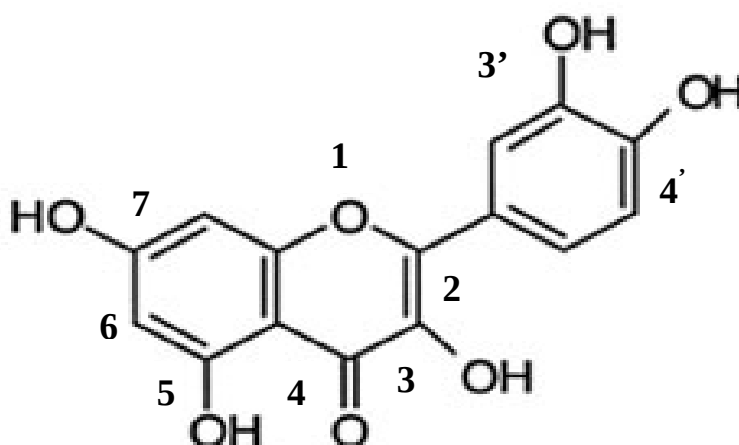


Figure 3. Structure chimique de la quercétine (BOISVERT, 2014).

Généralités sur La quercétine

La quercétine connue également sous le nom de quercétol ($C_{15}H_{10}O_7$) est un aglycone, de couleur jaune, avec un point de fusion de $316,5^{\circ}\text{C}$ (LIDE et MILNE, 1994). Malgré la présence de 5 groupes hydroxyles (OH) elle est à caractère lipophile (WILLIAMS et GRAYER, 2004), c.-à-d. elle est entièrement insoluble dans l'eau froide, peu soluble dans l'eau chaude, et très soluble dans l'alcool (éther, éthanol, méthanol...) et les lipides (LIDE et MILNE, 1994).

II.5.2 Propriétés anti-oxydantes

De nombreuses études *in vitro* ont dévoilé que le quercétol est un excellent antioxydant en raison de sa puissante capacité à séquestrer les radicaux libres par ses formes glycosylées plus que l'aglycone (ALRAWIQ et ABDULLAH, 2014), car ces derniers permettent la neutralisation directe de ces radicaux.

En outre, ce flavonol a fait preuve aussi de la capacité à empêcher l'oxydation des lipoprotéines de basse densité (LDL) en piégeant les radicaux libres. Ceci pourrait éviter le risque d'athérosclérose, du cancer et certaines maladies cardiovasculaires (HOLLMANN et KATAN, 1997; MUROTA et TERAOKA, 2003).

II.5.3 Propriétés antihistaminiques

La quercétine possède des vertus anti-allergènes via le blocage de la libération d'histamine dans la circulation sanguine, libérée par les basophiles et les mastocytes, aidant ainsi à contrôler des allergies causées par le pollen ou l'alimentation.

Une étude effectuée au Japon conclue que les personnes qui consommaient beaucoup de quercétol montraient une diminution de 96 % de leur production d'histamine (MARILYN PLOUFFE, 2010).

II.5.4 Propriétés antihypertenseurs et anti-cardiovasculaires

Une alimentation riche en flavonoïdes incluant la quercétine améliore la tension et les maladies cardiovasculaires, en diminuant l'hypertrophie cardiaque et rénale qui fait suite à l'hypertension.

En 2004, un groupe de chercheurs ont démontré que la quercétine réduirait l'agrégation plaquettaire dû à la présence d'un médiateur pro-inflammatoire qui est le thromboxane A₂, ce qui pourrait réduire également la coagulation sanguine (PEREZ-VIZCAINO et DUARTE, 2010).

Généralités sur La quercétine

Sa consommation prolongée permet aussi de ralentir ou d'empêcher le développement de l'hypertension artérielle chez les animaux hypertendus (DURATE et *al.*, 2001 ; GALISTEO et *al.*, 2004 ; EDWARDS et *al.*, 2007 ; EGERT et *al.*, 2009).

II.5.5 Propriétés anticancéreuses

La quercétine est capable de prévenir et de traiter le cancer par induction de l'apoptose cellulaire. D'une part, par ses fonctions antioxydantes (ZHAO et *al.*, 2014) et d'autre part, par la suppression de la prolifération du cancer (XING et *al.*, 2001;WANG et *al.*, 2013).

Ce polyphénol a la capacité de prévenir le cancer de plusieurs types de cellules y compris celles du sein (LAMSON et *al.*, 2000), du colon (DEL FOLLO-MARTINEZ et *al.*, 2013) et celles du prostate (PIAO et *al.*, 2014).

II.5.6 Propriétés anti-inflammatoires

Les effets anti-inflammatoires de la quercétine impliquent plusieurs voies de signalisation (CHIRUMBOLO et *al.*, 2010). Elle est désignée comme inhibitrice de médiateurs inflammatoires en modulant certaines enzymes tels que les prostaglandines et les lipooxygénases produites par les cyclooxygénases en réduisant ainsi les leucotriènes (XIAO et *al.*, 2011) voire les leucotriènes B4 qui sont de puissants constructeurs bronchiques.

Ce polyphénol peut moduler l'activité des kinases impliquées dans les réponses inflammatoires comme la p38 et l'ERK (GERAETS et *al.*, 2007), ainsi que l'expression du facteur pro-inflammatoire des cytokines tumorales (TNF- α) (KEMPURAJ et *al.*, 2005) via l'inhibition du facteur de transcription NF- κ B (CHIRUMBOLO et *al.*, 2010), empêchant ensuite la stimulation de certaines interleukines inflammatoires tels qu'IL-1- β (YOON et *al.*, 2011).

Des études ont dévoilé que l'administration de 500 mg de quercétine avec une fréquence de deux fois par jour, pendant un mois à des personnes souffrant de prostatite (SHOSKES et *al.*, 1999) et de cystite interstitielle (KATSKE et *al.*, 2001) a conduit à leur soulagement.

II.5.7 Autres propriétés

- Anti-diabète et obésité;
- Anti bactériennes et antifongiques (BERRIN et *al.*, 2006);
- Antiviraux (KAUL et *al.*, 1985);

-Antigrippe;

-Neuroprotection...etc.

II.6 Absorption, transformation, transport et excrétion de quercétine

II.6.1 Absorption

Le quercétol se trouve dans les plantes sous forme d'hétérosides. Ces glycosides sont absorbés de manière différente en fonction du type de sucre fixé (SCHOLZS et *al.*, 2007). Ils sont hydrolysés dans l'intestin grêle par les bêta-glucosidases à la forme aglycone (ADER et *al.*, 2000).

II.6.2 Transformation et transport

Après absorption, la quercétine aglycone est métabolisée dans divers organes, y compris l'intestin grêle, le côlon, le foie et les reins, en passant premièrement par une glucoronidation, méthylation et sulfatation pour former les principaux conjugués 3-O-méthylquercétol, 3-O-glucuronide du quercétol et 3-O-sulfate de quercétol respectivement, ou en se liant à différents types de sucres tels que le glucose, le rhamnose pour former des glycosides. La présence de ces glucides entraîne une augmentation de solubilité dans l'eau par rapport à la quercétine aglycone (ROSS et *al.*, 2002).

Le processus métabolique se termine dans le foie (OLIVEIRA et *al.*, 2000), cet organe possède tous les systèmes enzymatiques nécessaires tels que les enzymes intestinales sécrétées par les cellules épithéliales de la muqueuse intestinale ainsi que par les bactéries, via la transformation en divers métabolites (acide phénolique) dans le sang.

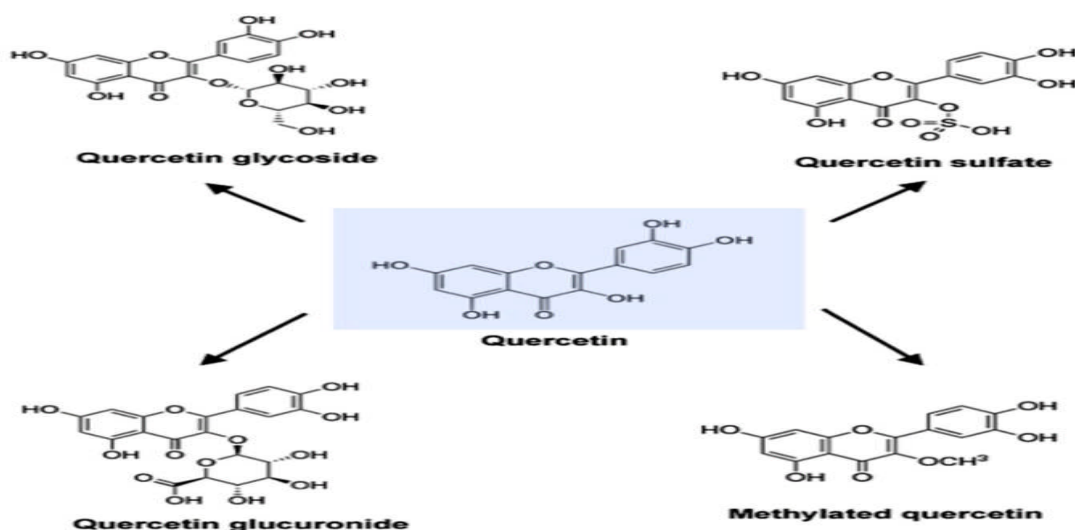


Figure 4. Structures moléculaires des métabolites de la quercétine obtenus lors de la glucoronidation, méthylation et sulfatation (LI et *al.*, 2016).

II.6.3 Elimination

La quercétine est éliminée par le rein où la concentration de celle-ci dans l'urine dépend de la dose ainsi que le temps après l'ingestion.

Généralement, la demi-vie moyenne de la quercétine est de 3,5 h (KONRAD et *al.*, 2015). Les sujets humains peuvent absorber des quantités importantes de quercétine, son élimination sera très lente, pouvant aller de 11 à 28 h (MANACH et *al.*, 2005).

II.7 Les effets secondaires de la quercétine

Au-delà des avantages que présente le quercétol, quelques complications à forte dose sont possibles tels que:

- Toxicité: le risque de toxicité est négligeable surtout lorsque la consommation de ces suppléments se fait par voie orale ou sous forme d'injection intraveineuse à court terme.
- Maux de tête et d'estomac;
- Problème rénal;
- Reflux acide;
- Douleur dans les articulations;
- Augmentation des niveaux d'expression d'hormones femelles comme l'œstrogène, ce qui peut induire le risque de cancer des organes génitaux et du sein;

Généralités sur La quercétine

- Dommages génétiques en affectant l'ADN;
- Rougeurs, transpirations, essoufflements, nausées et vomissements, lorsque la prise de ces suppléments se fait par injection.

Cependant, la consommation de la quercétine est déconseillée pour les femmes enceintes, les femmes qui allaitent, les personnes souffrant de maladies rénales (SHOSKES et *al.*, 1999).

***Chapitre III. Mécanismes moléculaires de
l'action anti –inflammatoire de la quercétine***

Introduction

L'inflammation est un processus complexe initié par plusieurs facteurs allant de l'infection bactérienne et blessure chimique à la pollution de l'environnement entraînant des lésions cellulaires (O'BYRNE et *al.*, 2000). Elle se manifeste par quatre signes cardinaux (la rougeur, l'œdème, la chaleur, la douleur) résultant d'une augmentation du flux sanguin, ainsi que la perméabilité capillaire permettant aux compléments, aux anticorps et aux cytokines de franchir la barrière endothéliale ainsi que la migration des leucocytes vers le tissu lésé pour une réparation de la lésion. La réponse inflammatoire implique de nombreuses enzymes parmi lesquelles les lipoxygénases et les cyclooxygénases (COX-1 et COX-2) qui synthétisent des médiateurs pro-inflammatoires tels que les leucotriènes et les prostaglandines à partir de l'acide arachidonique. Les inflammations aiguës peuvent se guérir de manière spontanée ou avec un traitement en faisant appel aux anti-inflammatoires stéroïdiens (glucocorticoïdes) et non stéroïdiens.

Ces molécules bien qu'étant efficaces sont associées à des effets iatrogènes tels des dommages digestifs (ulcères gastroduodénaux, sténose, perforation) et des toxicités rénales (insuffisance rénale aiguë, rétention hydrosodée). En raison de ces problèmes iatrogènes, il est impérieux d'orienter la recherche vers de nouveaux agents thérapeutiques anti-inflammatoires tels que les plantes médicinales qui constituent une source potentielle de molécules naturelles anti-inflammatoires. La quercétine peut intervenir suivant différents mécanismes tels que la régulation de l'activité de NF- κ B ainsi que la régulation des médiateurs pro-inflammatoires notamment le TNF- α et de nombreuses autres cytokines pro- inflammatoires.

III.1 Les mécanismes moléculaires d'action de la quercétine

III.1.1 Effets sur l'asthme

L'asthme est une maladie chronique inflammatoire des voies aériennes pendant laquelle de nombreuses cellules interviennent, en particulier les mastocytes, les éosinophiles et les lymphocytes T (SALMERON, 2002). Les traitements actuels comprennent les β_2 -agonistes, les cystéinyl récepteurs des leucotriènes 1, des antagonistes et des corticostéroïdes. Bien que ces médicaments démontrent des effets bénéfiques, leurs effets secondaires limitent leur utilisation à long terme. Par conséquent, il est nécessaire d'élaborer de nouveaux composés ayant un potentiel thérapeutique similaire et moins d'effets néfastes. Agent d'origine naturel, la quercétine peut exercer des effets biologiques multiples, y compris la réduction des symptômes majeurs de l'asthme tels que : l'hyperactivité bronchique, la production de mucus et l'inflammation des voies respiratoires (VERPOORTE, 1999).

a) Mastocytes

Les mastocytes jouent un rôle important au début ainsi que les phases tardives de l'asthme, leur activation par stimulation antigénique des récepteurs Fc ϵ R I entraîne la production de plusieurs médiateurs, y compris l'histamine, les leucotriènes et les cytokines, qui modulent l'hyperréactivité des voies respiratoires et l'inflammation (GOULD et SUTTON, 2008). En effet, la liaison de l'allergène avec les IgE spécifiques entraîne un processus de dégranulation cellulaire. Trois types de substances dites "médiatrices" sont alors libérées par ces cellules (des substances préformées, des substances néoformées et des cytokines). Ces médiateurs, seuls ou en synergie avec des cytokines Th2 augmentent la contractilité cellulaire du muscle lisse, la perméabilité des cellules épithéliales et la production du mucus ainsi qu'un recrutement des basophiles et des macrophages sur le site inflammatoire (HOLGATE et POLOSA, 2008). Plusieurs études ont montré que le traitement avec la quercétine inhibe la libération de l'histamine et les médiateurs pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6 et IL-8) à partir de mastocytes stimulés avec les IgE (KEMPURAJ *et al.*, 2005 ; PARK *et al.*, 2008; CRUZ *et al.*, 2012) probablement en raison de l'inhibition de l'activité de NF- κ B et la protéine kinase activée par un mitogène (MIN *et al.*, 2007). Ainsi, la quercétine pourrait jouer un rôle important dans la modulation des phases précoces et tardives de l'asthme.

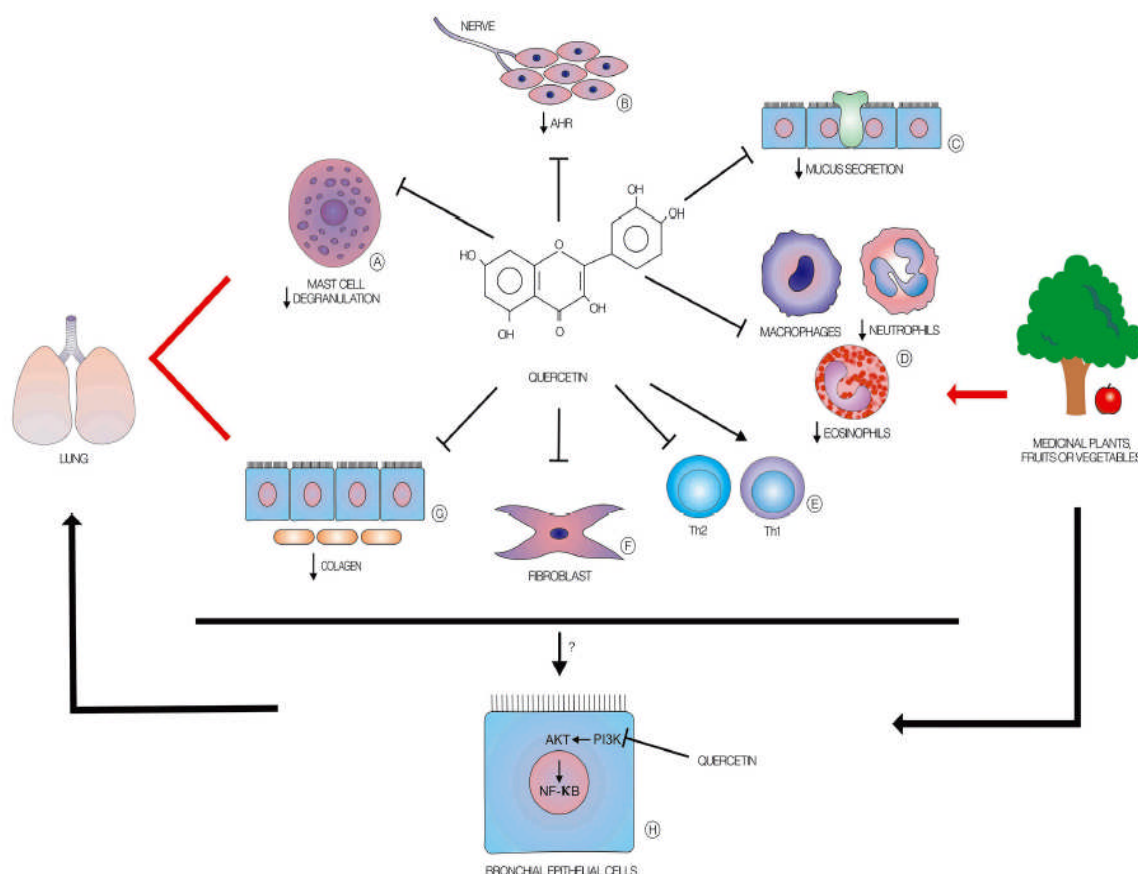


Figure 5. Schéma représentatif des effets de la quercétine dans la maladie de l'asthme (FORTUNATO et *al.*, 2012).

b) Eosinophiles et neutrophiles

Plusieurs études ont montré les effets anti-éosinophiles des plantes médicinales et des substances d'origine végétales telles que la quercétine dans les modèles éosinophiles, y compris les modèles de péritonite aiguë ou toxocarose, et le modèle d'asthme allergique induit par l'ovalbumine (ROGERIO et *al.*, 2010).

les éosinophiles produisent plusieurs cytokines telles que IL-4, IL-5 et IL-13, chimiokines tels que CCL11 (PERRETTI et FLEUR, 1993; BARNES, 1998; BARNES, 2006), des médiateurs lipidiques (LTB₄), ainsi que des protéines cationiques (de la protéine basique majeure (MBP), dérivés éosinophiles neurotoxine, la protéine cationique éosinophile et éosinophile peroxydase) qui peuvent aggraver l'inflammation des voies respiratoires et causer des dommages aux tissus (GLEICH et LOEGERING, 1984 ; ROTHENBERG et HOGAN, 2006).

Cependant il a été démontré qu'une dose par voie orale de quercétine chez les individus atteints d'asthme (10 mg / kg) réduit les éosinophiles dans le sang, le lavage broncho-alvéolaire (BALF) (ROGERIO *et al.*, 2007). Elle pourrait également diminuer les concentrations d'IL-5 dans le BALF. IL-5 est la cytokine principale impliquée dans l'éosinophilie sanguine au cours de l'inflammation allergique et l'infection parasitaire. En plus, elle intervient dans la migration des éosinophiles de la moelle osseuse vers le sang (SANDERSON *et al.*, 1985 ; FACCIOLI *et al.*, 1996). En outre, l'IL-5 active les éosinophiles MATURES (YAMAGUCHI *et al.*, 1988; CLUTTERBUCK et SANDERSON, 1988). Des résultats similaires ont été trouvés par d'autres chercheurs utilisant les mêmes modèles expérimentaux chez la souris et le cobaye mais en employant différentes voies d'administration de la quercétine (intra-péritonéale ou d'un aérosol itinéraire) (JUNG *et al.*, 2007; MOON *et al.*, 2008; PARK *et al.*, 2009). Ce flavonol a également démontré son potentiel de réduire l'hyperréactivité bronchique (KO *et al.*, 2004; JIANG *et al.*, 2007) et la production de mucus (CHANG *et al.*, 2010).

c) Facteurs de transcription

Dans l'inflammation associée à l'asthme, l'expression de multiples médiateurs inflammatoires est régulée par la transcription de plusieurs facteurs. T box et la famille GATA sont des facteurs de transcription qui jouent plusieurs rôles dans l'hématopoïèse et l'activation de plusieurs lignées cellulaires, y compris les lymphocytes T.

Alors que la surexpression de GATA-3 favorise la différenciation des cellules Th2 (BARNES, 2011), l'expression de T-bet détermine la différenciation des cellules Th1 (LAZAREVIC et GLIMCHER, 2011). La quercétine inhibe l'expression de GATA-3 et augmente l'expression de T-bet dans un modèle murin d'ovalbumine induit par l'inflammation allergique des voies respiratoires. Par conséquent, elle réduit la production de la synthèse de l'IL4 et augmente la concentration d'IFN- γ (PARK *et al.*, 2009). IL-4 est essentiellement responsable du développement de la réponse immunitaire du type Th2. En revanche, l'IFN- γ , est une cytokine Th1 qui inhibe les réponses immunitaires Th2 (SAGGINI *et al.*, 2011). Ces résultats démontrent que la quercétine est capable de moduler la balance de production de cytokines Th1 / Th2 et par conséquent la pathologie d'asthme.

À l'heure actuelle, de nombreuses questions restent encore non élucidées sur la nature du processus inflammatoire d'un asthme sévère. En plus des éosinophiles, les neutrophiles sont également des cellules qui libèrent des produits oxydatifs, des eicosanoïdes et métalloprotéinases (en particulier MMP-9), qui contribuent à une lésion cellulaire

d'endothélium et de l'épithélium du poumon et induit une augmentation de la perméabilité vasculaire. D'une manière intéressante, l'inhibiteur tissulaire de la métalloprotéinase (TIMP-1), est un inhibiteur de la MMP-9 qui est dans les conditions normales réduit dans le plasma et les bronchiques des patients souffrant d'asthme (BELLEGUIC *et al.*, 2002). Dans un modèle expérimental d'inflammation des voies respiratoires induite par l'administration intra-nasale de l'élastase et de LPS, la quercétine inhiberait le recrutement des neutrophiles ainsi que la MMP-9 ainsi que l'expression et l'activité de MMP-12 à la fois *in vivo* et *in vitro* (GANESAN *et al.*, 2010).

d) Cytokines

La fonction de l'épithélium des voies respiratoires est de transporter l'air dans les alvéoles et protéger les poumons contre des agents pathogènes, les allergènes de l'environnement et des particules inhalées par la sécrétion de molécules antimicrobiennes ainsi que les cytokines et les chimiokines pro-inflammatoires. En outre, l'épithélium des voies aériennes a également la possibilité de moduler la fonction des cellules dendritiques pulmonaires, qui sont essentielles pour amorcer l'inflammation et aussi dans la détermination du type de réponse immunitaire (Th1, Th2 ou Th17) (BELLEGUIC *et al.*, 2002; GANESAN *et al.*, 2010). Le traitement avec la quercétine avant la stimulation de TNF- α réduirait l'expression d'IL-8 et de chimiokines, qui sont impliquées dans la pathogenèse de l'asthme, à l'intérieur des cellules épithéliales bronchiques (NANUA *et al.*, 2006). Cette incidence a été associée à l'atténuation des voies de signalisation (PI3-kinase, Akt et NF- κ B). Plusieurs autres études ont également démontré l'effet de cette molécule sur la réduction de l'activité de NF- κ B (NAM, 2006; RAHMAN et ADCOCK, 2006).

e) Expression d'ICAM-1

Les molécules d'adhésion sont impliquées dans le contrôle de l'afflux leucocytaire. L'expression de la molécule d'adhésion intercellulaire-1 (ICAM-1), une molécule d'adhésion qui participe dans les interactions adhésives 'cellule-cellule et cellule-matrice' a été associée à plusieurs maladies inflammatoires, y compris l'asthme (STANCIU et DJUKANOVIC, 1998). La quercétine a été utilisée pour réduire l'expression d'ICAM-1 sur une lignée de cellules épithéliales pulmonaires (A549) d'une manière dépendante de la dose, cette diminution a été démontrée être médiée par l'inhibition de la voie de NF- κ B, d'ERK-1/2 et les voies signalisation JNK (YING *et al.*, 2009). Par conséquent, ce flavonoïde a un effet sur la réduction du recrutement leucocytaire qui peut être associée à une diminution de l'adhérence

des chimiokines. En plus des cellules épithéliales, les fibroblastes sont également impliqués dans la pathogenèse asthmatique.

f) Fibrose

Le remodelage de la paroi bronchique est un déterminant majeur de la morbidité de l'asthme. Un nombre accru de myofibroblastes sous la membrane basale épithéliale bronchique a été décrit dans cette pathologie (BOUSQUET et *al.*, 2000). Plusieurs études ont montré que la quercétine présente de puissants effets antifibrotiques (QI et *al.*, 2001 ; NAKAMURA et *al.*, 2011). NAKAMURA et *al.* (2011) ont démontré que ce flavonoïde réduit le dépôt de collagène, synthétisé par les fibroblastes, par l'induction de la régulation du HO-1, une protéine qui confère une protection dans les maladies associées à des lésions pulmonaires. Les expériences réalisées par Xu et ses collègues en 2006 suggèrent que la quercétine pourrait jouer un rôle important dans la modulation du remodelage des voies aériennes chez les patients asthmatiques. Fait intéressant, cette molécule agit comme un bronchodilatateur puissant *in vitro* et *in vivo* (JOSKOVA et *al.*, 2011).

III.1.2 Effets sur la polyarthrite rhumatoïde

La polyarthrite rhumatoïde (PR) est une maladie dégénérative inflammatoire chronique, elle est caractérisée par une atteinte articulaire souvent bilatérale et symétrique, évoluant par poussées vers la déformation et la destruction des articulations atteintes (SARMIENTO-MONROY et *al.*, 2012).

La synovite est l'un des principaux changements pathologiques de la PR. Certaines études (SANO et *al.*, 1992; MIYASAKA et HIRATA, 1997; CHOY et PANAYI, 2001; FIRESTEIN, 2003) indiquent que certaines cytokines pro-inflammatoires (le TNF- α , interleukine IL -1 β et l'IL-6), les chimiokines, l'oxyde nitrique, la régulation anormale des enzymes inflammatoires (la cyclooxygénase-2 (COX-2) et de 5-lipoxygénase (5-LOX)) ainsi qu'une expression anormale des molécules d'adhésion sont étroitement liés à cette pathologie. La quercétine peut équilibrer l'activité de NF- κ B afin de ralentir l'expression des molécules et des cytokines inflammatoires.

L'autre changement pathologique de la PR est la formation de pannus synovial composé de cellules synoviales inflammatoires. La formation de nouveaux vaisseaux sanguins comprend la migration ainsi que la prolifération des cellules endothéliales. Le VEGF peut favoriser la sécrétion du facteur de croissance basique des fibroblastes (bFGF). Ce dernier capable d'activer une télomérase dans des cellules synoviales, et en même temps promouvoir

la prolifération et la migration des vaisseaux sanguins des cellules endothéliales, contribuant ainsi à la formation d'un pannus.

Une étude (TAN et *al.*, 2003) montre que la quercétine peut réduire la sécrétion de VEGF dans les cellules endothéliales ce qui pourrait affecter l'angiogenèse, et ainsi diminuer la formation d'un pannus synovial. En outre, ce flavonol peut inhiber la protéine kinase C (PKC) et l'activité du récepteur tyrosine kinase (TPK), bloquer ainsi l'activité du bFGF pour produire un effet anti-angiogénique.

III.1.3 Effets dans le syndrome métabolique

Le syndrome métabolique est un état clinique qui comprend divers anomalies spécifiques, y compris l'obésité abdominale, la résistance à l'insuline, la dyslipidémie et l'hypertension, devenu un trouble majeur et de plus en plus répandu (WEISS et *al.*, 2004; FORD et *al.*, 2004). Il décrit un état qui est considéré comme préfigurant de plusieurs maladies graves:

- diabète de type 2 (DT 2) ;
- troubles cardiovasculaires ;
- accident vasculaire cérébral (AVC) ;
- L'inflammation, mesurée par le taux de protéine C-réactive et l'interleukine 6.

Des études récentes ont mis en évidence l'implication d'un état pro-inflammatoire qui provoque une résistance à l'insuline et conduit à des manifestations cliniques et biochimiques du syndrome métabolique. La voie conduisant à cette pathologie impliquerait une production anormale d'hormones et de cytokines à partir du tissu adipeux, à savoir une production excessive de médiateurs pro-inflammatoires comme l'IL-6 et le TNF- α simultanément avec une sécrétion plus faible d'adiponectine, un adipocytokine anti-inflammatoire (DANDONA et *al.*, 2007; KADOWAKI et *al.*, 2008).

Les résultats obtenus par RIVERA et ses collègues en 2008 montrent que l'administration élevée en quercétine induisait une augmentation des taux plasmatiques d'adiponectine ainsi qu'une diminution des taux de TNF- α , ceci pourrait expliquer l'amélioration de la sensibilité à l'insuline. De façon générale, cette molécule exerce son rôle anti-diabétique au niveau du foie et du muscle squelettique en augmentant la sensibilité à l'insuline de ces organes. SCHERER et ses collègues ont rapporté qu'une augmentation

Mécanismes moléculaires de l'action anti-inflammatoire de la quercétine

élevée du niveau d'adiponectine déclencherait une diminution transitoire du taux de glucose en inhibant à la fois l'expression d'enzymes de la néoglucogenèse hépatique ainsi que le taux de production du glucose. LODISH et ses collègues ont rapporté que cette adipocytokine anti-inflammatoire augmente l'oxydation des acides gras dans les muscles, diminue le glucose plasmatique et provoque une perte de poids chez les souris obèses (COMBS, 2004).

En outre, la quercétine produit une amélioration de l'expression d'eNOS (endothelial nitric oxide synthase) ainsi qu'une régulation négative d'expression de nitricoxide synthase (iNOS) dans le tissu adipeux des rats obèses, effets qui pourraient être liés à la réduction du TNF- α (KAPUR et al., 1999; VALERIO, 2006).

La quercétine pourrait donc prévenir un certain nombre de maladies métaboliques.

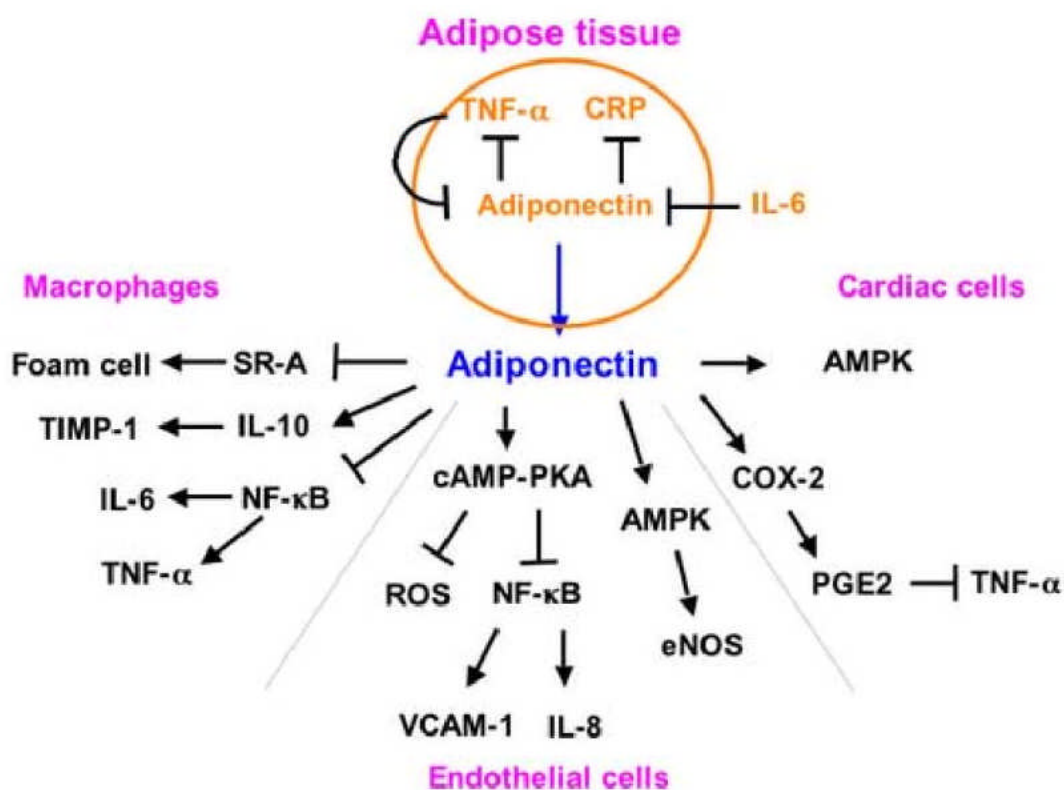


Figure 6: La régulation des réponses inflammatoires dans le tissu adipeux (anonyme 4).

III.1.4 Effets sur l'activité du NF- κ B chez les hépatocytes:

L'interleukine-1 β (IL-1 β) est une cytokine multifonctionnelle qui joue un rôle important dans l'inflammation (DINARELLO, 1997; DINARELLO, 2004). Elle se lie à des récepteurs spécifiques membranaires ayant une force d'affinité de la surface cellulaire et à des effets pléiotropiques qui comprennent la prolifération des lymphocytes B, ainsi que la stimulation et la production de cytokines et de médiateurs inflammatoires (HANADA et YOSHIMURA, 2002). Elle est l'une des cytokines les plus importantes dans le foie et son augmentation a été observée dans les maladies hépatiques (ANDUS et BAUER, 1991; DIEHL, 1999).

L'oxyde nitrique (NO) est un médiateur biologique puissant produit par les hépatocytes après exposition à des cytokines, notamment l'IL-1 β (GELLER et *al.*, 1994). Sa production est régulée par l'oxyde nitrique synthase intracellulaire de 3 isoformes de NO synthase. L'isoforme exprimé dans les macrophages et les hépatocytes est appelé NOS inducible (iNOS). Son activité est régulée au niveau transcriptionnel par les cytokines et l'exposition des cellules à d'autres stimulants inflammatoires tels que l'endotoxine ou les espèces réactives de l'oxygène (ROS). Au cours de l'inflammation, NO et ses métabolites tels que le peroxynitrite sont potentiellement cytotoxiques et capables d'éliminer les cellules modifiées (LIAUD et *al.*, 2000).

Cependant, la destruction aveugle de ces dernières et des tissus par les NO et ses intermédiaires d'azote réactif peut être impliquée à l'apparition de nombreuses pathologies de nombreuses affections inflammatoires. Par conséquent la production de NO induite par iNOS peut refléter le degré d'inflammation et de fournir une mesure permettant d'évaluer l'effet des médicaments sur le processus inflammatoire (SHEN et *al.*, 2002). Ainsi, l'inhibition sélective de la voie d'iNOS est une approche rationnelle car l'atténuation des inflammations et la suppression de la production des NO peuvent être des stratégies thérapeutiques efficaces pour prévenir les réactions inflammatoires associées à de nombreuses maladies (OLSZANECKI et *al.*, 2002).

Le NF- κ B est un facteur de transcription impliqué dans les réponses immunitaires, il est induit par un certain nombre d'agents pathogènes, incluant la cytokine IL-1 β (JIANG et *al.*, 2002 ; FUJIMORI et *al.*, 2003). Il active plusieurs gènes importants pour la réponse inflammatoire, y compris des cytokines, des facteurs de croissance et les enzymes inflammatoires. Les promoteurs des gènes murins et humains codant pour iNOS contiennent

Mécanismes moléculaires de l'action anti-inflammatoire de la quercétine

une séquence consensus pour la liaison de NF- κ B, ce qui est nécessaire pour conférer une inductibilité par des cytokines et des lipopolysaccharides (LPS) (NUNOKAWA *et al.*, 1996). En raison de son rôle dans l'expression des gènes inflammatoires, NF- κ B constitue une cible importante dans le traitement des maladies inflammatoires, l'inhibition de son activation peut constituer une cible thérapeutique dans divers types d'inflammation.

Plusieurs flavonoïdes se sont révélés à inhiber l'expression des cytokines dépendantes du NF- κ B, iNOS et de la cyclooxygénase (COX) -2 (SHIH *et al.*, 2004). La quercétine a été rapporté pour avoir un effet inhibiteur sur l'expression du gène iNOS induite par le LPS dans différentes lignées de macrophages stimulées par le LPS (RASO *et al.*, 2001), des cellules de Kupffer de rat (KAWADA *et al.*, 1998).

Cependant, bien que différents flavonoïdes tels que le resvératrol, la naringénine, ou l'apigénine inhibent l'expression accrue d'iNOS dans les macrophages par une régulation négative de NF- κ B, la quercétine ne modifie pas l'activité de NF- κ B après stimulations par les LPS dans les macrophages RAW 264.7, mais il a été suggéré qu'elle peut réguler négativement l'expression d'iNOS par modulation de l'activité enzymatique liée à la transduction du signal.

Un certain nombre d'études faites par Western Blot et la RT-PCR, ont montré que la quercétine a inhibé l'accumulation de nitrite et cette diminution de la production de NO était compatible avec l'inhibition de l'expression du gène IL-1 β , iNOS induite indiqué. Plusieurs rapports ont montré précédemment que dans des macrophages stimulés par LPS ou des cellules de la muqueuse gastrique (CHO *et al.*, 2003, MOREIRA *et al.*, 2004), l'inhibition de l'expression d'iNOS est induite par une déficience des voies telles que des protéine - kinases activées par mitogène et la signalisation de NF- κ B. Les données mettent en évidence la divergence entre les différents types de cellules et suggèrent que l'action inhibitrice de la quercétine sur la production de NO dans les hépatocytes IL-1 β stimulée pourrait être due à l'abrogation d'iNOS induit de protéines par une altération des voies de signalisation intracellulaires.

En théorie, il existe plusieurs étapes critiques au cours de laquelle la quercétine peut moduler la cascade d'événements moléculaires conduisant à l'expression d'iNOS dans les hépatocytes traitées avec l'IL-1 β . Certains flavonoïdes peuvent inhiber la protéine kinase C (PKC), la phospholipase C (PLC) ou A₂ et phosphodiésthérases (MIDDLETON *et al.*, 2000). Une autre possibilité comprend une modulation d'iNOS indirectement par inhibition de la

Mécanismes moléculaires de l'action anti-inflammatoire de la quercétine

COX et / ou les voies de signalisation de la lipooxygénase. Néanmoins, toutes les voies d'induction d'iNOS semblent converger lors de l'activation du facteur de transcription de NF- κ B, l'expression d'iNOS est inhibée lors de la régulation négative par des inhibiteurs de protéasome ou de la surexpression de mutants de NF- κ B (JIANG et *al.*, 2004).

Les résultats obtenus par SUSANNA MARTINEZ et ses collègues indiquent que l'IL-1 β stimulée par la production de NO dans les hépatocytes est associée à l'activation du facteur de transcription. La quercétine a provoqué une inhibition de l'activation de NF- κ B et une diminution parallèle de l'expression du gène iNOS, ce qui suggère clairement que ce flavonol agit dans les hépatocytes sur les voies de transduction du signal de l'activation de NF- κ B.

La même étude a montré que certains flavonoïdes ont été rapportés pour inhiber le NF- κ B par l'activation des kinases IKB et que la régulation négative de l'expression d'iNOS est associée à la suppression de la libération de NF- κ B dans les macrophages stimulés par le LPS (CHO et *al.*, 2004). Ils ont constaté que la stimulation de l'IL-1 β a induit une diminution significative de l'IKB α ; en revanche, la quercétine a partiellement empêché la dégradation IKB α de IL-1 β -induite. Ainsi, ce mécanisme semble être impliqué dans l'action de ce flavonol sur l'induction d'iNOS dans les hépatocytes de l'IL-1 β traités.

En résumé, la quercétine inhibe la production de NO dans l'IL-1 β stimulée par les hépatocytes par l'inhibition de l'expression d'iNOS. Fait intéressant car ce flavonoïde peut être utilisé comme molécule de plomb pour développer une nouvelle génération de médicaments afin de contrôler diverses maladies inflammatoires aiguës et chroniques associées à l'induction d'iNOS. Bien que le mode d'action reste à préciser, les résultats obtenus par MARTINEZ et ses collaborateurs soutiennent l'idée que le mécanisme d'action est par inhibition de la voie de transduction NF- κ B / IKB-IL-1 β -induit.

III.5 Inhibition de TNF- α par la modulation de NF- κ B et IKB β

Le TNF- α est une cytokine pro-inflammatoire importante qui peut déclencher l'expression d'autres cytokines, chimiokines et médiateurs inflammatoires (AGGARWAL, 2000; AGGARWAL et *al.*, 2001; WAJANT et *al.*, 2001). De ce fait, son blocage est d'importance primordiale pour le traitement de certaines maladies inflammatoires notamment l'asthme. Parmi ces traitements y figure la quercétine.

Mécanismes moléculaires de l'action anti-inflammatoire de la quercétine

Le NF- κ B est un facteur pro-inflammatoire, il joue un rôle essentiel dans la régulation des processus inflammatoires (DUH et *al.*, 1998) dont sa modulation déclenche une cascade d'étapes de protéines dont certains sont les principales cibles possibles pour traiter l'inflammation (OSBORN et *al.*, 1989 ; SUZUKI et PACKER, 1993 ; SINGH et AGGARWAL, 1995; BREMNER et HEINRICHI, 2002; CELEC, 2004; KRAKAUER, 2004).

Le LPS stimule l'activation du NF- κ B dans les macrophages où il est associé à l'inhibiteur IKB qui empêche sa translocation vers le noyau, après l'activation et la phosphorylation de ce dernier par les IKK en IKB α et IKB β , ceci entraîne la translocation du facteur de transcription vers le noyau, se fixant ainsi sur l'ADN codant ensuite la production des cytokines inflammatoires (OSBORN et *al.*, 1989 ; SUZUKI et PACKER, 1993 ; SINGH et AGGARWAL, 1995 ; HSU et *al.*, 1995 ; BREMNER et HEINRICHI, 2002; CELEC, 2004; KRAKAUER, 2004).

De ce fait, la quercétine exerce son effet anti-inflammatoire en régulant négativement l'activité et l'expression du NF- κ B (CHO et *al.*, 2003; WADSWORTH et KOOP, 1999), diminuant ainsi la phosphorylation d'IKB (COMALADA et *al.*, 2005), ce qui suggère l'inhibition de l'expression de la cytokine pro-inflammatoire TNF- α car ce dernier est considéré comme une approche validée pour plusieurs maladies inflammatoires (CALAMIA, 2003).

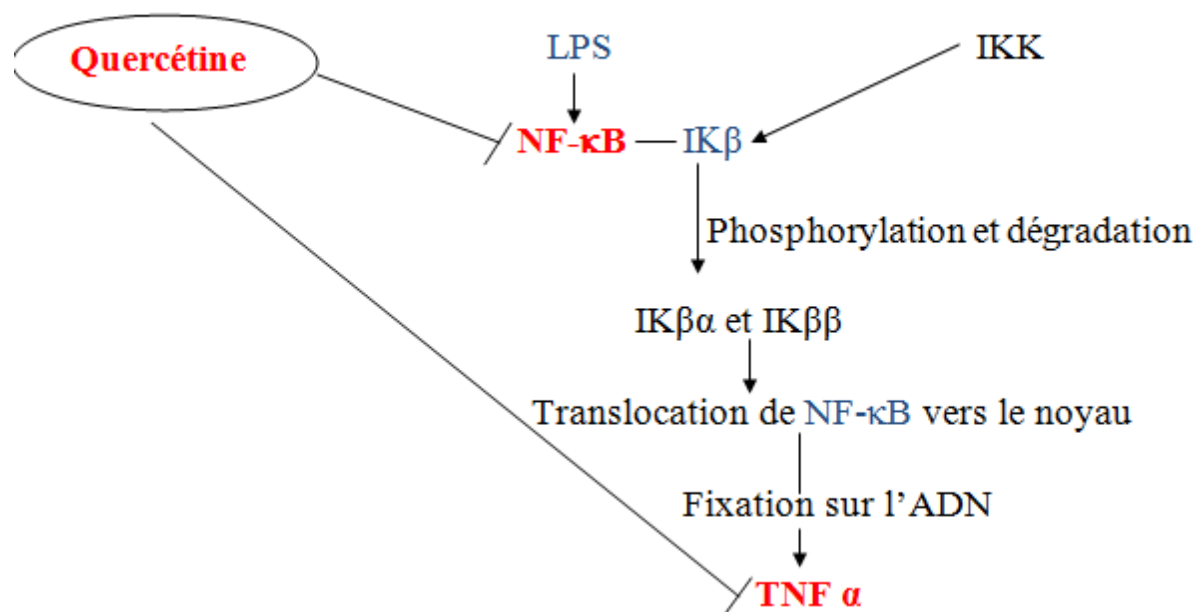


Figure 7: Schéma récapitulant les mécanismes d'inhibition de la synthèse de TNF α .

Légende: —→: Activation; —|: Inhibition; **IKK:** I κ B Kinase; **LPS:** Lipopolysaccharides; **NF- κ B:** Nuclear Factor-KB; **TNF- α :** Tumor Necrosis Factor-alpha.

III.6 Effets dans le cas de la septicémie

Le Sepsis est la conséquence d'une infection grave dû à la croissance des bactéries pathogènes appartenant à la famille des Gram négatif dans le sang, des infections fongiques ou virales peuvent également être responsables (JUI et *al.*, 2011). Il est causé par une inflammation excessive dû à une surproduction de cytokines inflammatoires (SHUKLA et *al.*, 2014). Cette maladie peut affecter des milliers de patients par an et peut être fatale en cas d'absence de traitement (DELLING et *al.*, 2012).

Il existe des traitements conventionnels qui peuvent prévenir cette inflammation. Cependant, la quercétine pourrait avoir un potentiel thérapeutique dans la septicémie (COMALADA et *al.*, 2005; BOURNIVAL et *al.*, 2012). Une étude a démontrée qu'après un prétraitement des souris avec une dose unique de la quercétine semble être capable de protéger les tissus endommagés induits par l'injection du LPS (DOI et *al.*, 2009).

Le LPS stimule dans les macrophages via le récepteur TLR4 ce qui active en aval la phosphorylation des IKK (HSU et *al.*, 1995) qui par la suite active l'IKB. Il stimule

Mécanismes moléculaires de l'action anti-inflammatoire de la quercétine

également l'activation des MAPK (LU et *al.*, 2008) comme la c-Jun, la p38 (CARGNELLO et *al.*, 2011), la JNK (ZHANG et *al.*, 2013), l'ERK-1/-2 et l'AKT (GUHA et MACKMAN, 2002; LU et *al.*, 2008) qui ont été suggéré comme kinases responsables de l'activation de NF- κ B (PIANETTI et *al.*, 2001; HONG et *al.*, 2009).

En outre, la liaison de ce dernier avec l'IKB empêche sa translocation dans le noyau, mais une fois activé par les IKK afin de le phosphoryler et le dégrader en IKB α et IKB β , NF- κ B pénétrera ensuite dans le noyau où il va se lier avec les promoteurs de gènes spécifiques codant la production des cytokines inflammatoires (GHOSH et HAYDEN, 2008) notamment le TNF- α et IL-1 β (DE JONG et *al.*, 2010), ce qui induit la septicémie (CHONG et SRISKANDAN, 2011) par endotoxémie des bactéries à Gram-négatif (BEUTLER et RIETSCHEL, 2003).

En conclusion, la quercétine exerce son effet anti-inflammatoire contre la septicémie via l'inhibition des voies de signalisation induites par le LPS appliquant dans l'activation du NF- κ B.

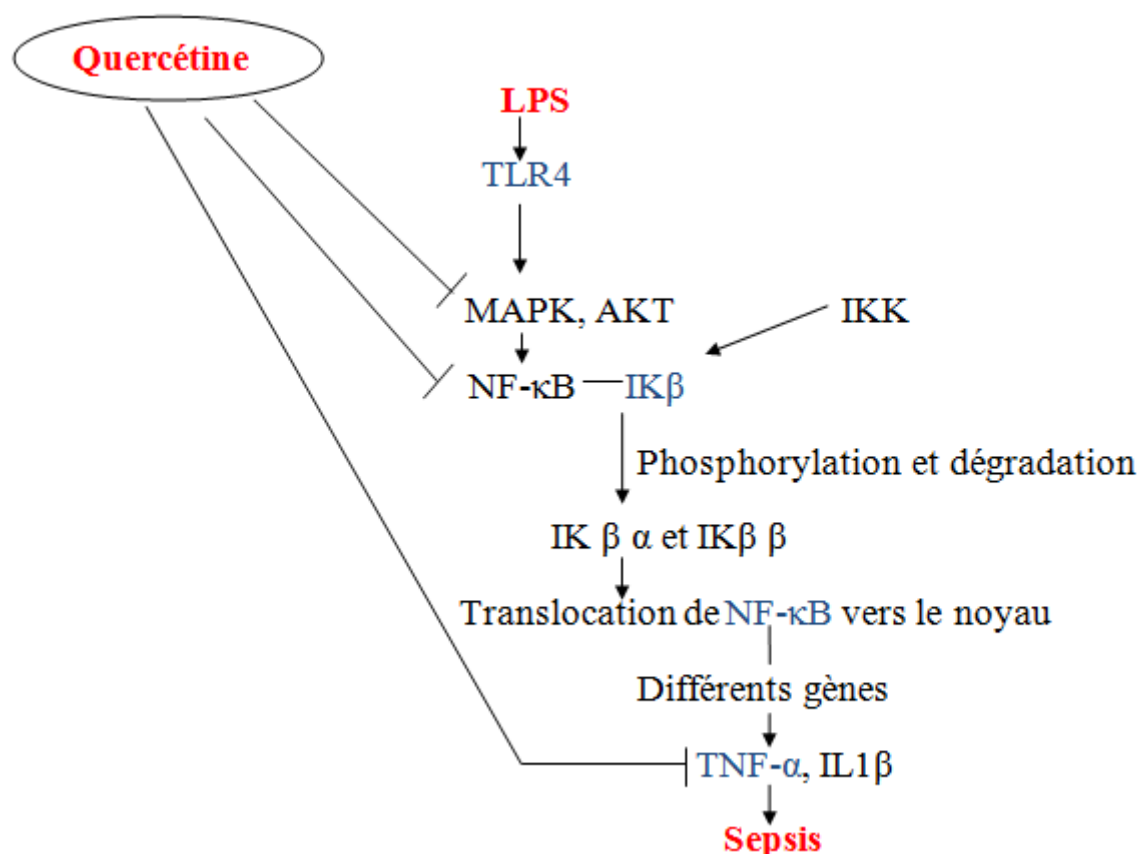


Figure 0: Schéma illustrant l'action de la quercétine dans le traitement du sepsis.

Légende: —→ : Activation; —| : Inhibition; **AKT**: Protein kinase B; **IKK**: Iκβ Kinase; **IL-1β**: Interleukin-1bêta; **LPS**: Lipopolysaccharides; **MAPK**: Activated Adenosine Monophosphate Protein kinase; **NF-κB**: Nuclear Factor-KB; **TLR4**: Toll Like Receptor 4; **TNF-α**: Tumor Necrosis Factor-alpha.

III.1.6. Effets sur le cancer de la prostate

Le cancer de la prostate est une forme d'inflammation touchant la prostate. Cette tumeur est causée par un développement anormal des cellules dans cette glande puis leur migration vers d'autres parties du corps du masculin (MICHAEL et *al.*, 1997).

Selon un diagnostic fait en 2011 chez des hommes américains, l'estimation de mortalité était environ 33720 hommes par an (SIEGEL et *al.*, 2011), de là vient l'intérêt de recherche d'agents préventifs pour traiter cette tumeur.

Mécanismes moléculaires de l'action anti-inflammatoire de la quercétine

Selon une étude antérieure faite sur les cellules PC-3 et LNCaP, la quercétine antagonisait ce cancer *in vitro* et *in vivo* (PIAO et *al.*, 2014) via la réduction de l'expression du récepteur d'androgène (RA), suppression de la prolifération ou l'induction d'apoptose cellulaire (XING et *al.*, 2001; WANG et *al.*, 2013).

A. Effet anti-cancer de la quercétine *in vitro*

- Inhibition de la prolifération

La prolifération est l'une des causes principales de développement des tumeurs. Selon LIU et *al.*, un traitement de cellules PC-3 avec la quercétine à des doses allant de 50 à 200 μ M pendant une durée de 24 à 48 h a provoqué la diminution de la viabilité de ces cellules en fonction du temps et de la dose.

En effet, ce polyphénol induit un arrêt du cycle cellulaire en phase G1 et surtout au niveau de la phase G0 / G1 après l'inhibition des cyclines D1 et E (KUMAR et *al.*, 2011) et une activation de quelques inhibiteurs naturels de la division cellulaire comme la p21 et la p53 (LIU et *al.*, 2014). Ceci permet ainsi l'inhibition de la prolifération.

- Induction d'apoptose

L'apoptose est la mort cellulaire programmée, elle peut être médiée par des voies intrinsèques (mitochondriales) et extrinsèques (LEE et *al.*, 2008 ; SENTHILKUMAR et *al.*, 2010 ; KUMAR et *al.*, 2011), mais dans les deux cas elle est provoquée par l'activation du caspase-3, dans le cas où elle est insuffisante elle deviendra la cause essentielle d'une tumorigenèse. Toutefois, la quercétine peut induire cette mort cellulaire du carcinogène de la prostate par l'augmentation du facteur pro-apoptique BAX et la diminution de l'expression du facteur anti-apoptique Bcl-2, ce qui diminue ainsi le rapport Bcl-2 / Bax (WANG et *al.*, 2013).

- L'inhibition du récepteur d'androgène (RA)

Les androgènes sont des hormones sexuelles mâles qui assurent la croissance et le bon fonctionnement de la prostate, les récepteurs de ces derniers sont présents dans la majorité des types de cette tumeur (CULIG et *al.*, 2002), car ils sont responsables de la régulation physiologique des androgènes (EDER et *al.*, 2001) et ils stimulent leur croissance (activation).

Mécanismes moléculaires de l'action anti-inflammatoire de la quercétine

Ils constituent de ce fait une cible afin d'examiner le développement de ce carcinogène (DELVIN et *al.*, 2009; YUAN et *al.*, 2010).

Selon une étude, la quercétine pourrait induire:

L'inhibition du gène PSA, diminution de l'expression de l'ARNm et une atteinte de la fonction du récepteur d'androgène (XING et *al.*, 2001). Ce qui implique l'augmentation de la caspase 3/7, provoquant ainsi l'effet anti-prolifératif et une mort cellulaire programmée (FERRUELO et *al.*, 2014).

Un retard dans la synthèse de l'ADN et la modulation de la voie de signalisation de RA, induisant la diminution de l'expression et l'altération de la fonction de ce récepteur provoquant ainsi l'inhibition de la croissance du cancer de la prostate (BRITTON et *al.*, 2012; MORRIS et *al.*, 2006).

- Inhibition de l'angiogenèse

L'angiogenèse est définie comme étant la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins à partir de vaisseaux préexistants, activés par le facteur de croissance endothéliale vasculaire (VEGF) et le facteur induit par l'hypoxie (HIF) (YU et *al.*, 2010).

Dans cette étude, la néovascularisation est inhibée par la quercétine *in vitro* avec une dose de 0 à 100 µM après 24 à 48 h d'incubation (CHEN et *al.*, 2008). Ce flavonoïde affecterait la viabilité des ces cellules en diminuant l'accumulation du HIF et la sécrétion du VEGF (LEE D et LEE Y, 2008).

- Régulation d'ERK-1/-2/ JNK/ MAPK

JNK et ERK-1/-2 jouent un rôle important dans l'induction de l'apoptose et l'inhibition de la croissance des cellules cancéreuses (SHIMADA et *al.*, 2003).

Le traitement des cellules PC-3 avec la quercétine a permis de diminuer le taux d'expression d'ERK-1/-2 ainsi que l'augmentation de l'expression de JNK, ce qui induit l'apoptose puis l'inhibition de la croissance tumorale (KUMAR et *al.*, 2011).

B. Effets anti-cancer de la quercétine *in vivo*

- Inhibition de l'angiogenèse

Mécanismes moléculaires de l'action anti-inflammatoire de la quercétine

PRATHEESHKUMAR et *al*, confirment que lorsque le volume de cette tumorigenèse atteint environ 100 mm³, un traitement de quercétine avec une dose de 20mg/ Kg/ jour a permis l'inhibition du carcinogène après 15 jours.

Des analyses par Western blot et d'autres analyses immun-histochimiques indiquent que la régulation négative de l'angiogenèse par la quercétine se fait par l'inhibition de la voie AKT /mTOR/ p70S6K médiée par VEGFR-2 (PRATHEESHKUMAR et *al.*, 2012), la diminution ou l'inhibition de ce récepteur est la cause principale d'inhibition de la formation vasculaire (MA et *al.*, 2004).

• L'induction de l'apoptose et l'inhibition de la prolifération

La diminution du rapport Bcl-2/ Bax, l'inhibition de la prolifération par la régulation négative de pAKT, PSA et RA, permettent l'induction d'apoptose (WANG et *al.*, 2014).

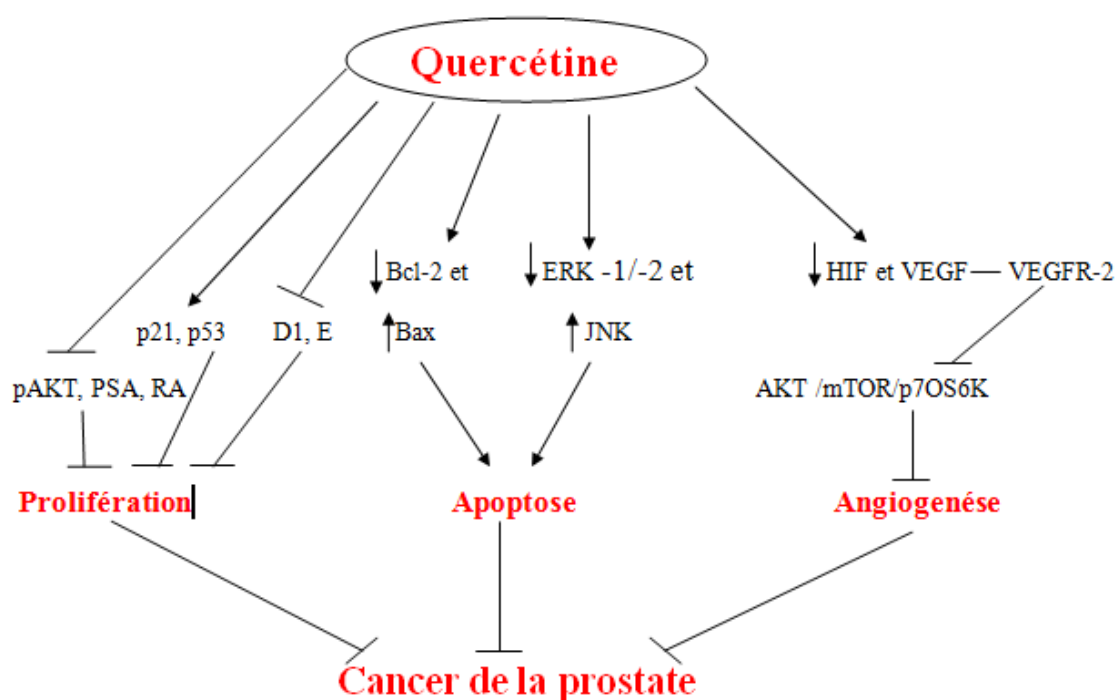


Figure 9: Schéma récapitulant les mécanismes anti cancer de la prostate.

Légende: —>: Activation; —|: Inhibition; **AKT**: Protein kinase B; **BAX**: Bcl-2–Associated X; **Bcl-2**: B cells of lymphoma 2; **ERK**: Extracellular-signal-Regulated kinase; **HIF**: Hypoxia Inductible Factor; **JNK**: C-Jun N-terminal kinase; **mTOR**: mammalian Target Of Rapamycin; **PSA**: Prostate-Specific Antigen; **VEGF**: Vascular Endothelial Growth Factor; **VEGFR-2**: Vascular Endothelial Growth Factor Receptor 2.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

L'inflammation est la réponse principale de l'organisme à une agression et elle est précisément régulée afin de limiter les atteintes possibles des structures de l'organisme. Néanmoins, une régulation inappropriée de ce phénomène peut conduire à un état inflammatoire et la plupart des pathologies chroniques possèdent une composante inflammatoire. C'est le cas de l'obésité, l'asthme, cancer, les maladies cardiovasculaires, le diabète, l'ostéoporose, l'arthrite rhumatoïde. Dans cette recherche bibliographique, nous avons fait une synthèse des mécanismes moléculaires par lesquels la quercétine diminuerait les marqueurs de l'inflammation et agirait sur de nombreuses cibles moléculaires au centre des voies de signalisation de l'inflammation.

Des études *in vitro* et *in vivo* ont permis de montrer que ce flavonol pourrait agir sur la production de NO en modulant l'activité de NOS, médiateurs de l'inflammation.

D'autres études menées *in vitro* ont montré que la quercétine inhibe la production de cytokines telles que l'IL-1 α dans les neurones, l'IL-8 dans les cellules pulmonaires, ainsi que la production du facteur de nécrose tumorale (TNF- α) par des macrophages stimulés par les lipopolysaccharides (LPS). Ce processus passe par l'inhibition de l'activité du facteur de transcription NF- κ B. Longtemps considéré comme une cible pour de nouveaux médicaments anti-inflammatoires. La voie NF- κ B active en effet la production de cytokines pro-inflammatoires, le recrutement des leucocytes, ou la survie des cellules, qui sont des contributeurs importants à la réponse inflammatoire. Toutefois, il peut favoriser l'apoptose des leucocytes dans certains contextes et contribuer à la résolution de l'inflammation. Il est également clair que le NF- κ B contribue au contrôle de rétroaction de l'inflammation par divers mécanismes pour influencer sur l'amplitude et la durée de la réponse inflammatoire. Les futures études pour évaluer l'état de ces divers rôles pour la voie NF- κ B dans les maladies inflammatoires sont nécessaires pour déterminer si cette voie pourrait être une cible thérapeutique et dans quel contexte.

La quercétine, un flavonoïde omniprésent dans la nature, a montré des effets bénéfiques dans les études expérimentales de maladies inflammatoires chroniques excessives. Cependant, Les résultats de ces effets ne sont pas uniformes, ils doivent être soigneusement évalués, car tout dépend de la dose administrée, du type de sujet ainsi que son état de santé.

Le défi futur consiste à étudier les effets de quercétine, en particulier lors de la prise prolongée. La recherche dans ce domaine se poursuit afin de bien comprendre les mécanismes moléculaires, posologie et les adjuvants qui peuvent amplifier les effets bioactifs de la

Conclusion et perspectives

quercétine. Il y a suffisamment de preuves pour soutenir son utilisation clinique, à la fois comme une prévention et un traitement. Cependant une exploration plus poussée est recommandée afin de bien cerner tous les effets de la quercétine à la fois expérimentalement et cliniquement.

Annexes

Rapport du stage pédagogique

Introduction

Cette partie expérimentale a été réalisée au niveau du laboratoire pédagogique de biochimie de la faculté des sciences biologiques et des sciences agronomiques, de l'université Mouloud MAMMERI de Tizi-Ouzou dont l'objectif est de nous initier à l'apprentissage et à l'utilisation de quelques techniques d'analyse .Durant trois semaines nous avons pu se familiariser avec le travail au laboratoire et acquérir quelques connaissances dans l'analyse de la qualité des produits alimentaires.

Annexes

Dosage des protéines Méthode de LOWRY et al (1951)

I. Protocole expérimentale :

► Préparation des solutions :

Solution A : Na_2CO_3 anhydre 2% dans NaOH ,0.1M.

Solution B : 2 ml de CuSO_4 , 0.5%+2ml de tartrate de Na et K, 1%.

Solution C : 50ml A+1ml B.

Gamme étalon

N° de tube	01	02	03	04	05
Concentration (ug/ml)	0	30	50	80	100
Solution mère d'albumine sérique bovine (BSA) (ul)	0	150	250	400	500
Eau distillée (ul)	500	350	250	100	0

► Réaction et mesure de l'absorption :

A 0.5 ml de la solution d'échantillon contenant entre 25 et 100 ug de protéines :

- Ajouter 2.5 ml de la solution C et mélanger ;
- Laisser 5 à 10 min à température ambiante ;
- Ajouter 250 ul de réactif de Folin-Ciocalteu ;
- Homogénéiser rapidement et mettre les tubes 30 min à l'obscurité.
- Après 30 min ; homogénéiser les solutions rapidement et lire la DO à 75 mm contre le blanc.

► Détermination des teneurs protéiques :

- Construire le courbe étalon : $\text{DO} = f(\text{concentration de protéine standard : BSA})$
- Déterminer à partir de cette courbe les teneurs en protéines des échantillons inconnus.

NB : il faut préparer les dilutions nécessaires pour les échantillons inconnus (10^{-1} , 10^{-2}) dans le cas où ils sont concentrés (leurs DO à 75 mm après la réaction doit être incluse dans la gamme étalon).

Chromatographie de perméation sur gel de SEPHACRYL S200

I. Principe :

La chromatographie d'exclusion ou de perméation sur gel permet de purifier les divers constituants d'un mélange selon l'importance relative de leurs masses moléculaires à travers une phase stationnaire appropriée qui permet d'éluer les entités protéiques dans l'ordre décroissant de leurs poids moléculaires.

Les protéines sériques du lait bovin et camelin seront fractionnées selon la masse moléculaire en utilisant une phase stationnaire constitué de SEPHACRYL S200 qui un gel préparé par réticulation covalente d'un allyle de dextrine avec du N, N'méthylène bisacrylamide (figure1). Ce gel ayant une grande stabilité, possède un domaine de fractionnement situé entre 5.10^3 et $2.5.10^5$ Da.

II. Produits à préparer :

- Gel de SEPHACRYL S200.
- Tampon Tris-HCL 0.02M, pH=8,4.
- Echantillon : protéines sériques lyophilisées (100 mg).

III. Protocole expérimental :

Le gel de SEPHACRYL S200 (environ 5 g) prêt à l'emploi, est mis en contact du tampon de départ (Tris-HCL 0.02M, pH=8.4) pendant 30mn. Il est ensuite dégazé sous vide, puis coulé dans la colonne (20*1cm) en une seule fois. Après stabilisation par l'éluant, à un débit de 1ml/min, le volume mort de la colonne (V_0) est déterminé par injection de bleu à la concentration de 1mg/ml.

Les protéines sériques lyophilisées (100 mg) sont solubilisées dans 5 ml de tampon Tris-HCL (0.02 M, pH=8.4), déposées en haut de la colonne et éluées dans ces conditions à débit constant.

Des fractions de 5ml sont recueillies pour de leur identification.

Annexes

Hydrolyse enzymatique des protéines du lait par la papaïne

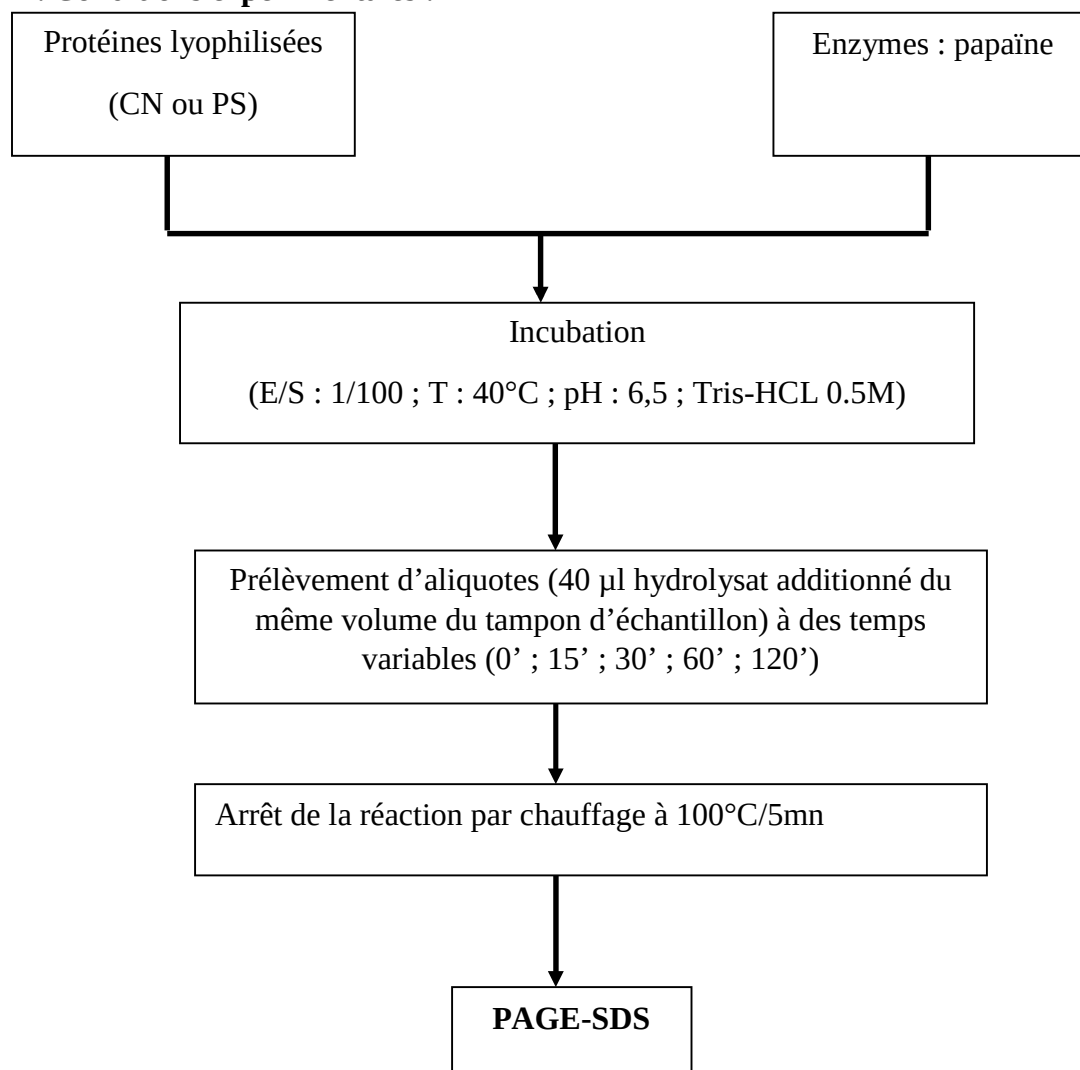
I. Matériels et produits :

- 5 tubes à essai propres et secs.
- Tampon Tris-HCL 0.5M ; pH 6.4.
- L'enzyme : la papaïne.
- Le substrat : protéines sériques ou les caséines.
- Bain mari à 40°C et un autre bain mari à 100°C.

II. Solutions à préparer :

- Tampon Tris-HCL 0.5M ; pH=6,4.
- Tampon d'échantillon (voir page 16).

III. Conditions expérimentales :



Etape suivie pour l'hydrolyse enzymatique des protéines du lait par la papaïne Hydrolyse enzymatique des protéines du lait par la trypsine

Annexes

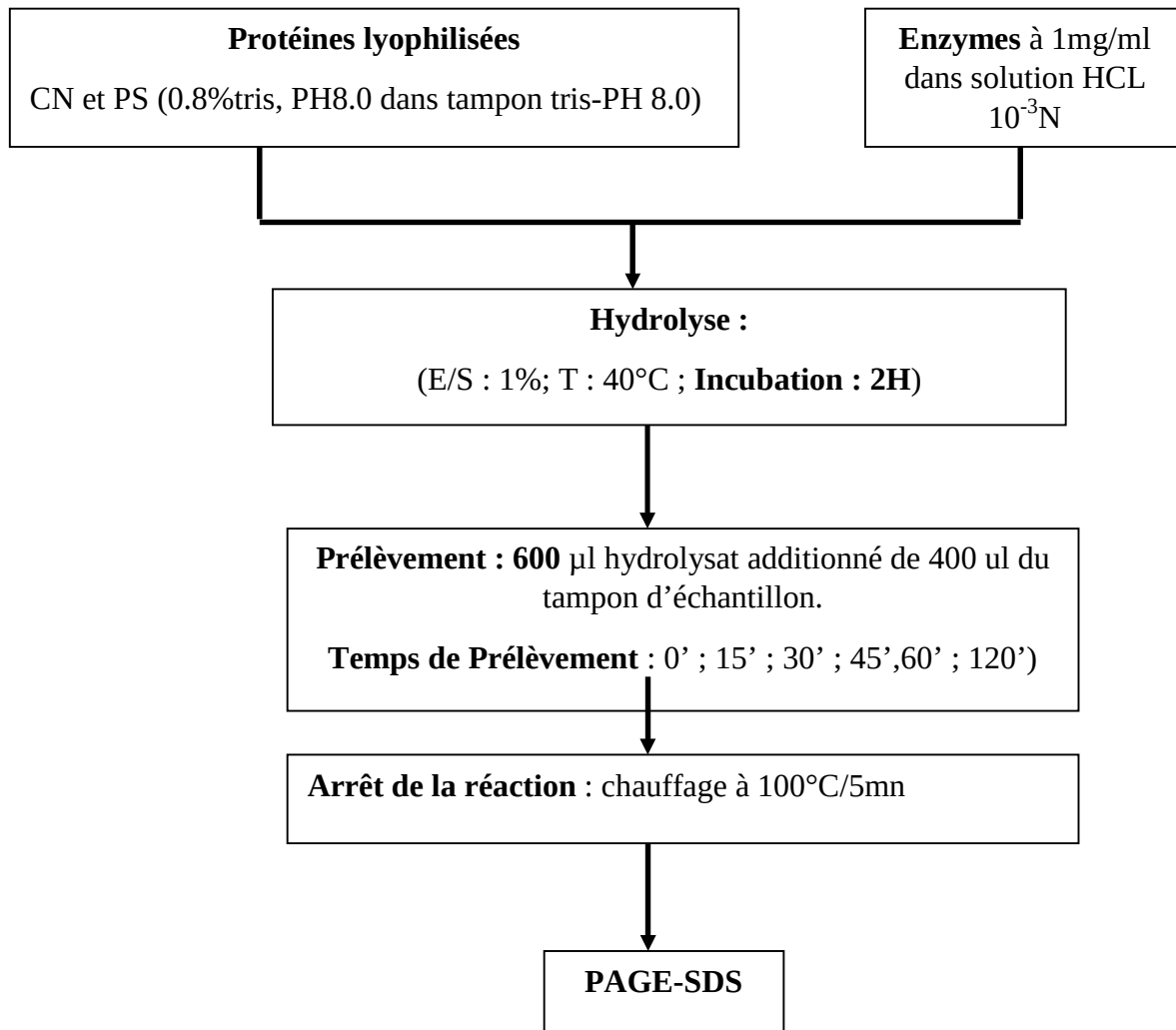
Matériel et produits :

- 4 tubes à essai propres et secs.
- Enzyme : trypsine.
- Substrats : protéines sériques (PS) et caséines (CN) bovines.
- Bain marie à 40°C et un autre à 100°C.

Solutions à préparer :

- Tampon Tris-HCL, pH=8.
- Tampon d'échantillon pour PAGE –SDS.
- Solution HCL 10^{-3} N.

Conditions expérimentales :



Les étapes de l'hydrolyse trypsique des protéines du lait de vache.

Electrophorèse sur gel de polyacrylamide

I. Principe général :

C'est une méthode permettant la séparation des constituants d'un mélange protéique sous l'action d'un champ électrique.

► Electrophorèse en conditions non dissociantes et non dénaturantes (PAGE native)

L'électrophorèse sur gel de polyacrylamide dans les conditions non dissociantes et non dénaturantes (PAGE native) est une méthode particulièrement résolutive pour les protéines sériques du lait. Celles-ci migrent dans ce cas selon leur charge nette poids moléculaire.

En nous basant sur la méthode de HILLIER (1979), nous avons utilisé un gel de polyacrylamide à T=12% et C=2.7%. Le tampon de gel est composé de (Tris, 0.75M, pH8.9).

Le tampon d'électrode est constitué de (Tris, 5mM, glycine, 77mM ; pH 8.3). Les échantillons protéiques sont préparés à raison de 2mg/ml dans une solution contenant le tampon de gel (1/10V/V), de l'eau distillée (7/10V/V) et du glycérol 10% (V/V).

► Electrophorèse en conditions dissociantes et dénaturantes, en présence de SDS et de 2-Mercaptoéthanol (PAGE -SDS)

Ce type de séparation est basé sur un système biphasique, comprenant deux types de gels : un gel de concentration (T=4% et C=2.7%) en tampon Tris-HCL, pH 6.8, faiblement réticulé qui n'exerce aucune effet de tamisage moléculaire et tend plutôt à concentrer les échantillons et un gel de séparation (T=17% et C=2.7) en tampon Tris-HCL, pH=8.8 à travers lequel les protéines migrent selon leur poids moléculaire (LAEMMLI et FAVRE,1973).

II. Révélation des bandes de migration électrophorétique :

A la fin de la migration, le gel est démoulé pour subir les opérations successives suivantes :

- Fixation : La fixation est réalisée par immersion du gel dans une solution d'acide trichloracétique (TCA) 12% (P/V) pendant 45 min ;
- Coloration : Le gel est immergé 2 à 4 h dans une solution de coloration contenant du bleu de Coomassie 0.2% (5P/V) dissous dans une solution constituée du mélange eau distillée (1 volume), méthanol (1 volume) et TCA 2% (P/V).

Annexes

- Décoration : Elle est réalisée par immersion du gel dans le mélange (eau/méthanol/acide acétique) dans les proportions respectives 3.12/1.5/0.37 (V/V/V).

III. Préparation des solutions :

► Pour la PAGE-Native :

Solution d'acrylamide (prête à l'emploi) :

Acrylamide.....36g.
Bisacrylamide.....01g.
Eau Distillée.....100ml.

Tampon de gel(B) :

Tris.....1.2g.
Glycine.....5.76g.
SDS.....0.2g
Eau Distillée.....200ml.

Tampon d'échantillon :

Tampon de gel(B).....100ul.
Eau Distillée.....700ul.
Glycérol 50%.....200ul.
Bleu de Bromophénol.....une tête d'aiguille.

Dissoudre 1 mg de protéines lyophilisées dans 1 ml de ce tampon.

Electrophorèse :

Préparation du gel : T=12% et C=2.7% (pour une plaque) :

Solution (A).....3.25ml.
Solution (B)5ml.
Eau distillée.....1.68ml.
Dégazer le mélange (maximum 2 mm)
Solution de persulfate d'ammonium 10%.....75ul.

Couler et mettre le peigne immédiatement.

Annexes

Dépôt d'échantillon : 10 à 20 μ l.

Mise en tension : 20 mA, 25V.

Coloration : 1 heure dans la solution de coloration.

Décoloration : dans la solution de décoloration.

► Pour la PAGE-SDS :

Solution d'acrylamide (prête à l'emploi)

Acrylamide.....36g.

Bisacrylamide.....1g.

Eau distillée.....100ml

Tampon de gel de séparation

Tris.....9.25g.

Eau distillée.....50ml.

Ajuster à pH 8.8 avec de HCL 4N.

Tampon de gel de concentration (Solution C) :

Tris.....3g.

Eau distillée.....50ml.

Ajuster à pH 6.8 avec de HCL 4N.

Tampon d'électrode :

Tris....1.2g.

Glycine.....5.76g.

SDS.....0.2g.

Eau distillée.....200ml.

Tampon d'échantillon :

Solution (C).....500 μ l.

Eau distillée.....250ml.

SDS (10%).....0.2g.

2-mercaptoéthanol.....50 μ l.

Annexes

Dissoudre 1 à 2 mg de protéines lyophilisées dans 800 ul de ce tampon.

Chauffage à 100°C pendant 4 à 5 mn puis refroidir dans un bain d'eau froide.

Ajouter 200 ul d'une solution de glycérol 50% et quelques graines de bleu de bromophénol.

Solution de fixation :

TCA.....12g.

Eau distillée.....100ml.

Solution de coloration :

TCA.....0.5g.

Méthanol.....4g.

Eau distillée.....100ml.

Solution de décoration :

Acide acétique.....37.5 ml.

Eau distillée.....312.5 ml.

Méthanol.....150 ml.

Solution de persulfate d'ammonium :

Persulfate d'ammonium.....0.1 g.

Eau distillée (qsp).....1 ml.

Conduite de l'électrophorèse :

Préparation de gel de séparation : T=17% et C=207% (pour une plaque)

Solution (A).....4.60 ml.

Solution (S).....2.51 ml.

Eau distillée.....2.73 ml.

Dégazer pendant 2 min maximum

SDS 10%.....50 ul.

Persulfate d'ammonium 10%.....75 ul.

Couler environ 1.5 Cm du sommet de la plaque de moindre hauteur.

Préparation du gel de concentration : T=4.8% et C=2.7% (pour une plaque)

Solution (A).....1.30 ml.

Solution (S).....2.50 ml.

Eau distillée.....5.80 ml.

Annexes

Dégazer quelques secondes

Solution de SDS 10%.....100 ul.

TEMED.....50 ul.

Persulfate d'ammonium 10%.....100 ul.

Couler immédiatement sur le gel de séparation polymérisé et mettre le peigne.

Dépôt d'échantillon : 10 à 20 ul.

Mise sous tension : 20 mA, 25V.

Fixation : 45 minutes dans la solution de fixation.

Coloration : 1 heure dans la solution coloration.

Décoloration : dans la solution de décoration.

Préparation des solutions tampon

I. Définition :

Une solution tampon est une solution dont le pH varie faiblement lors des opérations suivantes :

- ▶ Ajout d'une quantité modérée d'acide fort ;
- ▶ Ajout d'une quantité modérée de base forte ;
- ▶ Dilution modérée.

Les solutions tampons jouent un rôle important aussi bien dans l'industrie qu'en biochimie. Néanmoins, les solutions tampons ne résistent pas toutes de la même façon aux variations de pH. Cela dépend de leur pouvoir tampon qui est maximale dans la zone de $\text{pH} = \text{pKa}$. Notons que selon l'équation de Henderson –Hasselbalch :

$$\text{pH} = \text{pKa} + \log (\text{base conjuguée}) / (\text{acide})$$

Plusieurs solutions sont utilisées à cet effet (tampon phosphate, citrate, borate, bicarbonate, tris ...), leur choix dépend surtout de la zone de pH à couvrir mais aussi de leur stabilité et les interférences qu'ils sont susceptibles d'avoir avec les composés du milieu à tamponner.

Annexes

II. Préparation des solutions

En vous inspirant des tableaux I et II préparez les solutions tampons suivantes :

Tampon citrate 0,1 M, pH=4,2 ;

Tampon phosphate 0,06 M, pH=6,2 ;

Tampon glycolle /HCL 0.1N pH=2.0 :

Tampon Tris/ HCl 0.1N pH= 8,8 ;

Tampon glycolle/NaOH 0.1M pH=10.00.

Détermination des indices d'iode et d'acidité d'une matière grasse

► Détermination de l'indice d'acide :

L'indice d'acide représente le point de potasse, exprimé en milligramme (mg), nécessaire pour neutraliser l'acidité libre contenue dans 1gramme de corps gras

Dans une matière grasse l'acidité résulte uniquement de la présence de carboxyles appartenant à des acides gras.

I. Matériel et produits à utiliser :

Matériel : burette, béchers, fiole jaugée, erlenmeyer, pipettes jaugées, entonnoir

Produits : éthanol, matières grasses, potasse KOH, phénolphtaléine.

II. Protocol expérimental :

Peser 2.5 g de matière grasse dans un erlenmeyer puis les dissoudre dans 5ml d'éthanol.

Titrer immédiatement avec de la potasse alcoolique (0.1N) en présence de phénolphtaléine (3 gouttes) jusqu'à apparition d'une coloration rose pâle persistante.

► Détermination de l'indice d'iode :

La première étape consiste à savoir si votre échantillon présente ou pas des insaturations par la suite déterminer l'indice d'iode d'une matière grasse est la quantité d'iode exprimée en gramme fixée par 100 gramme de cette matière. Les acides gras insaturés sont des acides éthyléniques possédant une ou plusieurs doubles liaisons. L'iode se fixe sur les doubles liaisons soit une molécule d'iode par double liaison.

Annexes

I. Matériel et produits à utiliser :

Matériel : burette, béchers, fiole jaugée, erlenmeyer, pipettes jaugées, entonnoir et bain marie.

Produits : huile, éthanol, empois d'amidon 5% du lugol, thiosulfate de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$).

Protocol expérimental :

Pour déterminer la quantité d'iode fixée, on procède à la préparation de deux tubes, un témoin qui contient du lugol seul et un autre contenant un échantillon d'huile et du lugol. La titration se fait par une solution de thiosulfate de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 0,1N), on détermine les volumes de thiosulfate nécessaires pour titrage des deux tubes : un tube témoin qui contient du lugol en absence d'huile et un tube échantillon dans lequel on met du lugol en présence d'huile.

Dans une burette, on introduit une solution de thiosulfate de sodium ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$, 0,1N). On détermine les volumes nécessaires pour le titrage des deux tubes.

Préparation du tube témoin : introduire dans un tube à essai 5 ml de lugol et quelques 2 ml d'amidon (le mélange est bleu) déterminer le volume V1 de thiosulfate de sodium nécessaire pour neutraliser l'iode contenu dans le tube témoin.

Préparation du tube échantillon : introduire dans un tube à essai 5 ml de lugol, 0,5 g d'huile puis chauffer pendant 5 min (bien homogénéiser le long du chauffage). Après refroidissement, ajouter 2 ml d'empois d'amidon (mélange est bleu) puis verser le thiosulfate goutte à goutte en agitant jusqu'à décoloration. Déterminer le volume V2 nécessaire pour neutraliser l'iode contenu dans l'échantillon.

Dosage des glucides méthode utilisant l'acide 3,5 dinitrosalicylique (DNS)

I. Principe de la méthode :

En milieu alcalin et chaud, l'acide 3,5 dinitrosalicylique (DNS) est réduit en acide 3-amino-5-nitrosalicylique en présence de sucres réducteurs. Le composé obtenu est rouge orangé à reflets pourpres. Il peut être dosé par spectrophotométrie $\lambda = 530 \text{ nm}$.

Annexes

II. Protocole expérimental :

- Mettre 1ml de la solution à doser(ou de différentes dilutions) dans un tube à essai ;
- Ajouter 2ml du réactif (3,5 DNS) ;
- Chauffer au bain marie bouillant pendant 5 min ;
- Refroidir par écoulement d'eau sous le robinet ;
- Ajouter 7ml d'eau distillée et homogénéiser ;
- Laisser reposer pendant 15min à température ambiante ;
- Faire la lecture à 530 nm contre le blanc.

NB : afin de déterminer la quantité de sucres réducteurs présente dans les échantillons inconnus :

- Réaliser une courbe d'étalonnage avec une solution de glucose à 1g/l.
- Préparer des dilutions nécessaires pour les échantillons inconnus (10^{-1} , 10^{-2} ...) dans le cas où ils sont concentrés (leur DO à 530nm après la réaction doit être incluse dans la gamme étalon).

III. Gamme étalon :

N°de tube	01	02	03	04	05	06
Solution de glucose (ml)	0	0,2	0,4	0,6	0,8	1
Eau distillée (ml)	1	0,8	0,6	0,4	0,2	0
Réactif DNS (ml)	2	2	2	2	2	2

- Traiter les tubes de la même façon que précédemment : étapes de 3 à 7.
- Tracer la courbe étalon $DO = f$ (concentration en glucose) et déterminer la quantité des sucres réducteurs présente dans les solutions inconnues.

Dosage de la vitamine C dans un jus d'orange

Introduction

La vitamine C appelée également acide ascorbique de formules $C_6H_8O_6$ utilisé comme additif alimentaire dans des boissons sous le code E300.

Annexes

Le but de travail est de comparer la teneur de la vitamine C dans des jus différents par leur origine, leur emballage ainsi que leur mode de conservation.

I. Matériel et produits à utiliser :

Matériel : burette, béchers, fiole jaugée, erlenmeyer, pipettes jaugées, filtres (papier wattman) entonnoir.

Produits : 2,6 dichlorophénol indophénol (DCPIP) bicarbonate de sodium(NaCO_3) acide ascorbique, acide acétique glacial.

II. Protocol expérimental :

► Préparation des solutions

Solution 2,6 dichlorophénolindophénol (DCPIP) à 0,5g / l

Dissoudre 0,5 g de 2,6 dichlorophénol indophénol (DCPIP) et 0,2 g de bicarbonate de sodium dans 300 ml d'eau distillée chaude. Refroidir et compléter à 1 litre de l'eau distillée. Cette solution est à mettre dans la burette, elle servira de colorant lors de dosage du vit C.

Solution titrée d'acide ascorbique

Dissoudre 0,4 g d'acide ascorbique pur dans 200 ml d'eau distillée. Ajouter le volume à un litre. Prendre 5 ml de cette solution dans un bêcher, ajouter 1ml d'acide acétique glacial et doser par le colorant jusqu'à apparition d'une couleur rose pâle persistante. Prendre le volume du colorant nécessaire ayant réagi avec la solution d'acide ascorbique.

III. Dosage du vit C contenue dans des échantillons variés de jus :

Prendre 5 ml de jus dans un bêcher filtrer ou centrifuger en cas de présence de matière solides. Laisser 10 min à température ambiante et exposer à la lumière.

► Evolution de la teneur en vit C

Préparer une série de 4 tubes à essais A, B, C et D mettre 5 ml de la solution d'acide ascorbique à 0,4 g/l dans chacun de ces tubes. Traiter ces tubes comme indiqué ci- dessous :

Tube A : Laisser 15 min à température ambiante et exposer à la lumière ;

Tube B : Laisser 15min à température ambiante et mettre à l'abri de la lumière ;

Tube C : Porter 15 min au bain marie à 40°C ;

Tube D : Porter 15 min au bain marie à 80°C.

Ajouter 1 ml d'acide acétique glacial et doser par le colorant (DCPIP) jusqu'à coloration rose pâle persistante. Noter les volumes correspondants du colorant ajouté.

Annexes

Annexes

Tampon N°	Solution mère		Composition de tampon
	A	B	
01	KCL 0.2n (par litre, 14.91g)	HCL 0.2n	25ml A+X ml B, amené à 100ml avec de l'eau
02	Glycocolle 0.1 molaire dans Nacy 0.1n (par litre : 7507g glycocolle+5.81g NaCL)	HCL 0.1n	X ml A+ (100-X) ml B
03	Citrate disodique 0.1 molaire (par litre : 21.01g $C_6H_8O_7 \cdot 1H_2O$ +200ml NaCL 1n)	HCL 0.1n	X ml A+ (100-X) ml B
04	Diphtalate acide molaire de potassium 0.1 molaire (par litre : 20.42g $KHC_8H_4O_4$)	HCL 0.1n	50 X ml A+ X ml B, amené à 100 ml avec de l'eau
05	Comme N°4	NaOH 0.1n	X ml A+ (100-X) ml B
06	Comme N°3	NaOH 0.1n	X ml A+ (100-X) ml B
07	Phosphate monopotassique 1/15(par litre : 9.073g KH_2PO_4)	Phosphate disodique 1/15molaire (par litre : 11.87g $Na_2HPO_4 \cdot 2H_2O$)	X ml A+ (100-X) ml B
08	Barbital sodique 0.1 molaire (par litre : 20.62g)	HCL 0.1n	X ml A+ (100-X) ml B
09	Acide borique, demi neutralisé, 0.2 molaire 'correspond à solution 0.05 molaire de borax (par litre : 12.37g d'acide borique+100ml de NaOH 1n)	HCL 0.1n	X ml A+ (100-X) ml B
10	Comme N°2	NaOH 0.1n	X ml A+ (100-X) ml B
11	Comme N°9	NaOH 0.1n	X ml A+ (100-X)

Annexes

			ml B
12	Acide citrique 0.1 molaire (par litre : 21.01 g $C_6H_8O_7$, $1H_2O$)	Phosphate disodique 0.2 molaire (par litre : 35.60g Na_2HPO_4 , $2H_2O$)	X ml A+ (100-X) ml B
13	Ajouter aux solutions d'acides citrique et phosphorique (100ml environ), chacune équivalent à 100 ml de NaOH 1n, 3.54g d'acide orthoborique cristallisé et 343ml de NaOH 1n, compléter à litre	HCL 0.1n	100 ml A+ X ml B
14	Acide citrique, phosphate monopotassique, barbital, acide borique, chacune 0.02857 molaire (par litre : 6.004g $C_6H_{12}O_7$, $1H_2O$; 1.76g KH_2PO_4 ; 5.263g barbital et 1.767g H_3BO_5)	NaOH 0.2n	100 ml A+X ml B
15	Acétate sodique 0.1n (par litre : 8.204g de C_2HO_3Na ou 13.61g de $C_2H_3O_2Na$, $3H_2O$)	Acide acétique 0.1n (6.005g/l)	100 ml A+ (100-X) ml B
16	Acide BB-diméthylglutarique 0.1 molaire (par litre : 16.02g)	NaOH 0.2n	a-100 ml A+ X ml B, amené à litre avec de l'eau. b-100 ml A+ X ml B+5.844g NaCl, amener à 1 litre avec de l'eau (solution NaCl=0.1molaire)

Annexes

17	Pipérazine 1 molaire (par litre : 86.14g)	HCL 0.1n	5 X ml A+ X ml B, amené à 100 ml avec de l'eau
18	Tétraéthylènediamine 1 molaire (par litre : 172.32g)	HCL 0.1n	5 X ml A+ X ml B, amené à 100 ml avec de l'eau
19	Tris-maléate acide 0.2 molaire (par litre : 24.23g de tris (hydroxyméthyl)-ainométhane+23.21g d'acide maléique ou 19.61g d'anhydride maléique)	NaOH 0.2n	25 X ml A+ X ml B, amené à 100 ml avec de l'eau
20	Diméthylaminoéthylamine 1molaire (par litre : 88g)	HCL 0.1n	5 X ml A+ X ml B, amené à 100 ml avec de l'eau
21	Imidazole 0.2molaire (par litre : 13.62g)	HCL 0.1n	25 X ml A+ X ml B, amené à 100 ml avec de l'eau
22	Solution mixte de hylènediaminoglycocolle 0.1 molaire (par litre : 24.33g $\text{CH}_{20}\text{O}_3\text{N}$, 3/2de $\text{C}_{10}\text{H}_8\text{N}_2\text{Na}_2, 2\text{H}_2\text{O}$, par litre)	HCL 0.05n	X ml A+ X ml B, amené à 100 ml avec de l'eau
23	Solution mixte de hylènediaminoglycocolle 0.1 molaire (par litre : 24.33g $\text{CH}_{20}\text{O}_3\text{N}$, 3/2 H_2O) et de NaCL	100 ml NaOH la dilués à 1 litre avec A	X ml A+ (100- X) ml B

Annexes

	0.2n (par litre : 11.69g)		
24	Tris 0.2 molaire (par litre : 24.23 g tris (hydroxyméthyl) amoninométhane)	HCL 0.1n	25 X ml A+ X ml B, amené à 100 ml avec de l'eau
25	2-amino-2' méthylpropane-1.3-diol 0.1 molaire (par litre : 10.51g)	HCL 0.1n	50 X ml A+ X ml B, amené à 100 ml avec de l'eau
26	Carbonate de sodium anhydre 0.1 molaire (par litre : 10.60g)	Bicarbonate de sodium 0.1 molaire (8.401g/l)	X ml A+ (100- X) ml B

Conclusion

Conclusion

Les techniques de dosage physico-chimiques étudiées (dosage des protéines, détermination de l'indice d'iode et d'acide, dosage des sucres réducteurs et dosage de la vitamine C) constituent une étape cruciale pour le contrôle de la qualité des denrées alimentaires. Du fait qu'il existe plusieurs techniques pour le dosage de chaque composé, cela permet d'augmenter les chances de mener à bien une évaluation de la qualité.

Les méthodes d'analyse classique permettent de définir la composition d'un produit alimentaire afin d'élaborer une stratégie d'analyse et de contrôle approprié selon le produit. Ceci peut se faire en utilisant des méthodes de pointe (techniques fines) telles que la chromatographie à basse et haute pression et les techniques électrophorétiques.

Les résultats obtenus dans notre stage pratique montrent que :

- Les trois variétés du lait testées ont une teneur en protéines similaire, avec une valeur moyenne de 29g/l inférieure à la norme (34 à 36 g/l) du fait de l'influence de certains facteurs liés soit à l'animal, aux conditions d'élevage ou à une protéolyse par les bactéries lactiques ;
- L'acidité d'huile de tournesol est beaucoup plus importante que l'acidité d'huile d'olive grâce à sa richesse en acides gras libres, alors que l'indice d'iode est égal entre ces deux huiles du fait qu'ils ont une teneur équivalente en acides gras mono-insaturés et polyinsaturés ;
- Le jus NGAOUS présente une teneur plus élevée en sucre réducteur, ce résultat pourrait être dû à l'ajout de sucres comme additif afin d'améliorer la saveur et le goût sucré ;
- Pour le dosage de la vitamine C, le jus RAMY orange a la teneur la plus élevée dû probablement à son enrichissement en cette vitamine lors de la fabrication, ou à la variété et la maturité des oranges utilisées ;
- Les protéines sériques bovines séparées par chromatographie de perméation sur gel de SEPHACRYL S200 n'ont pas pu être purifiées. L'utilisation de d'autres techniques notamment à haute performance comme la HPLC, pourra améliorer ce résultat ;
- De toutes les protéines sériques, la α -La semble être résistante à l'hydrolyse trypsique qui pourrait s'expliquer par sa structure globulaire compacte maintenue par quatre ponts disulfure ce qui pourrait masquer les sites se trouvant au cœur de la protéine.

Conclusion

Les méthodes utilisées sont de mise en œuvre faciles, de faibles coûts et permettent d'obtenir des résultats fiables. Elles nous permettent un contrôle de qualité des produits alimentaires, d'assurer au consommateur une bonne qualité organoleptique (satisfaction), hygiénique (service), ainsi qu'une bonne qualité nutritionnelle (santé), ce qui constitue une garantie au consommateur.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

ADER P., WESSMANN A., WOLFFRAM S. (2000). Biodisponibilité et le métabolisme de la quercétine flavonols chez le porc. *Free Radic. Biol*, **28**:1056-1067.

AGGARWAL B.B. (2000). Tumor necrosis factor receptor associated signaling molecules and their role in activation of apoptosis. JNK and NF-kappa B. *Ann. Rheum. Dis*, **59**: 6-16.

AGGARWAL B. B., A. SAMANTA, M. FELDMANN (2001). TNF- α . In J. J. Oppenheim, M. Feldman, S. K. Durum, T. Hirano, J. Vilcek, and N. A. Nicola (ed.), *Cytokine reference*, vol. I. Academic Press, San Diego. P 413.

ALEXANDRE PAULA ROGERIO, LAILA RIGOLIN FORTUNATO, CLAUDINEY DE FREITAS ALVES, MAXELLE MARTINS TEIXEIRA. (2012). Quercetin: a flavonoid with the potential to treat asthma. *Brazilian Journal of Pharmaceutical Sciences*, **48(4)** :592P.

ALRAWAIQ N. S., ABDULLAH A. (2014). A Review of Flavonoid Quercetin: Metabolism, Bioactivity and Antioxidant Properties. *International Journal of Pharm Tech Research*, **6**: 41-933.

ANDUS T, BAUER J. (1991). Effects of cytokines on the liver. *Hepatology*, **13**: 364-375.

B

BARNES P.J. (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: molecular mechanisms. *Clin. Sci*, **94 (6)**: 557-572.

BARNES P.J. (2006). How corticosteroids control inflammation: quintiles prize lecture 2005. *Br. J. Pharmacol*, **148 (3)**: 245-254.

BARNES P.J. (2011). Pathophysiology of allergic inflammation. *Immunol. Rev*, **242 (1)**: 31-50.

BELLEGUIC C., CORBEL M., GERMAIN N., LÉNA H., BOICHOT E., DELAVAL P. H., LAGENTE V. (2002). Increased release of matrix metalloproteinase-9 in the plasma of acute severe asthmatic patients. *Clin. Exp. Allergy*, **32 (2)**: 217-223.

Références bibliographiques

BERRIN ÖZC ELIK., ILKAY OORHAN., GULNUR TOKER. (2006). Antiviral and Antimicrobial Assessment of Some Selected Flavonoid. *Z. Naturforsch*, **6**: 632-638.

BEUTLER B., RIETSCHER E.T. (2003). Innate immune sensing and its roots: the story of endotoxin. *Nat Rev Immunol*, **3**: 169-176.

BOURNIVAL J., PLOUFFE M., RENAUD J., PROVENCHER C., MARTINOLI M.G. (2012). Quercetin and sesamin protect dopaminergic cells from MPP⁺-induced neuro inflammation in a microglia (N9)-neuronal (PC12) coculture system. *Oxid Med Cell Longev*, 921-941.

BOUSQUET J., YSSEL H., VIGNOLA A. M. (2000). Is allergic asthma associated with delayed fetal maturation or the persistence of conserved fetal genes? *Allergy*, **55 (12)**: 1194-1197.

BRAVO L. (1998). «Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance». *Nutr Rev*, **56(11)**: 317-333.

BREMNER P., HEINRICH M. (2002). Natural products as targeted modulators of the nuclear factor-kappa B pathway. *J. Pharm. Pharmacol*, **54**: 453-472.

BRITTON R.G., HORNER-GLISTER E, POMENYA O.A., SMITH E.E., DENTON R, JENKINS P.R., STEWARD W.P., BROWN K., GESCHER A. AND SALE S. (2012). Synthesis and biological evaluation of novel flavones as potential anti-prostate cancer agents. *Eur J Med Chem*, **54**: 952–958.

BURGESS J.R., CURTIS J.L., MARTINEZ F.J., ZICK S., HERSHENSON M.B., SAJJAN U.S. (2010). Quercetin prevents progression of disease in elastase/LPS-exposed mice by negatively regulating MMP expression. *Respir. Res*, **11 (1)**: 131-146.

C

CALAMIA K. T. (2003). Current and future use of anti-TNF agents in the treatment of autoimmune, inflammatory disorders. *Adv. Exp. Med. Biol*, **528**: 545-549.

CARGNELLO M., ROUX P.P. (2011). L'activation et la fonction des MAPK et leurs substrats, les protéines kinases MAPK activée. *Microbiol Mol Biol Rev*, **75**: 50-83.

CARLI C.B., DE MATOS D.C., LOPES F.C., MAIA D.C., DIAS M.B., SANNOMIYA M., RODRIGUES C.M., ANDREO M.A., VILEGAS W., COLOMBO L.L., CARLOS I.Z. (2009). Isolated flavonoid against mammary tumor cells LM2. *Z Naturforsch C. Jan-Feb*, **64 (1-2)**: 6-32.

Références bibliographiques

- CELEC P. (2004). Nuclear factor kappa B-molecular biomedicine: the next generation. *Biomed. Pharmacother*, **58**: 3-365.
- CHANG J.H., SONG K.J., KIM H.J., KIM J.H., KIM N.H., KIM K.S. (2010). Dietary polyphenols affect MUC5AC expression and ciliary movement in respiratory cells and nasal mucosa. *Am. J. Rhinol. Allergy*, **24** (2): 59-62.
- CHAUDHRY P.S., CABRERA J., JULIANI H.R., VARMA S.D. (1983) Inhibition of human lens aldose reductase by flavonoids, sulindac and indomethacin. *Biochem Pharmacol*, **32**: 8-1995.
- CHEN Y., LI X.X., XING N.Z. AND CAO XG. (2008). Quercetin inhibits choroidal and retinal angiogenesis in vitro. *Graefes Arch Clin Exp Ophthalmol*, **246**: 373–378.
- CHONG D.L., SRISKANDAN S. (2011). Pro-inflammatory mechanisms in sepsis. *Contrib. Microbial*, **17**: 86-107.
- CHO S.Y., PARK S. J., KWON M.J., JEONG T.S., BOK S.H., CHOI W.Y., JEONG W.I., RYU S.Y., DO S.H., LEE C.S., SONG J.C. AND JEONG K.S. (2003). Quercetin suppresses proinflammatory cytokines production through MAP kinase and NF-kappa B pathway in lipopolysaccharide-stimulated macrophage. *Mol. Cell. Biochem*, **243**:153-160.
- CHOY E.H., PANAYI G.S. (2001). Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis. *N Engl J Med*, **344**: 907–916.
- CHUA, F.; LAI, D. (2007). Acute severe asthma: Triage, treatment and thereafter current. *Current Anaesthesia & Critical Care*, **18** (2): 61-68.
- CLUTTERBUCK E.J., SANDERSON C.J. (1988). Human eosinophil hematopoiesis studied in vitro by means of murine eosinophil differentiation factor [IL5]: production of functionally active eosinophils from normal human bone marrow. *Blood*, **71** (3): 646-651.
- COMALADA M., CAMUESCO D., SIERRA S., BALLESTER I., XAUS J., GALVEZ J. AND ZARZUELO A. (2005). In vivo quercitrin anti-inflammatory effect involves release of Quercetin, which inhibits inflammation through down-regulation of the NF-kappa B pathway. *Eur. J. Immunol*, **35**: 584-592.
- COMBS T.P. (2004). A transgenic mouse with a deletion in the collagenous domain of adiponectin displays elevated circulating adiponectin and improved insulin sensitivity. *Endocrinology*, **145**: 367–383.

Références bibliographiques

CRUZ E.A., REUTER S., MARTIN H., DEHZAD N., MUZITANO M. F., COSTA, S.S., ROSSI-BERGMANN B., STASSEN M., TAUBE C. (2012). Kalanchoe pinnata inhibits mast cell activation and prevents allergic airway disease. *Phytomed*, **19 (2)**: 115-121.

CULIG Z., KLOCKER H., BARTSCH G. AND HOBISCH A. (2002). Androgen receptors in prostate cancer. *Endocr Relat Cancer*, **9**: 155–170.

D

DEL FOLLO-MARTINEZ A., BANERJEE N., LI X., SAFE S., MERTENS-TALCOTT S. (2013). Resveratrol and quercetin in combination have anticancer activity in colon cancer cells and repress oncogenic micro_RNA-27a. *Nutr Cancer*, **65(3)**: 494-504.

DIEHL A. M. (1999). Cytokines and the molecular mechanisms of alcoholic liver disease. *Alcohol Clin. Exp. Res*, **23**: 1419-1424.

DINARELLO C. A. (1997). Interleukin-1. *Cytokine Growth Factor Rev*, **8**: 253-265.

DINARELLO C. A. (2004). Therapeutic strategies to reduce IL-1 activity in treating local and systemic inflammation. *Curr. Opin. Pharmacol*, **4**: 4378-4385.

DUARTE J., PEREZ-PALENCIA R., VARGAS F., OCETE M.A., PEREZ-VIZCAINO F., ZARZUELO A., TAMARGO J. (2001). Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin in spontaneously hypertensive rats. *Br J Pharmacol*, **133**: 24-117.

E

EDER I.E., CULIG Z., PUTZ T., NESSLER-MENARDI C., BARTSCH G. AND KLOCKER H. (2001). Molecular biology of the androgen receptor: from molecular understanding to the clinic. *Eur Urol*, **40**: 241–251.

EDWARDS RL, LYON T, LITWIN SE, RABOVSKY A, SYMONS JD. (2007). Quercetin reduces blood pressure in hypertensive subjects. *J Nutr*, **137**: 2405–2411.

EGERT S, BOSY-WESTPHAL A, SEIBERL J, KÜRBITZ C, SETTLER U. (2009). Quercetin reduces systolic blood pressure and plasma oxidised low-density lipoprotein

Références bibliographiques

concentrations in overweight subjects with a high-cardiovascular disease risk phenotype: a double-blinded, placebo-controlled cross-over study. *Br J Nutr*, **102**: 1065–1074.

F

FACCIOLI L.H., MOKWA V.F., SILVA C. L., ROCHA G.M., ARAUJO J.I., NAHORI M.A., VARGAFTIG B.B. (1996). IL- 5 drives eosinophils from bone marrow to blood and tissues in a guinea-pig model of visceral larva migrans syndrome. *Mediators Inflamm*, **5** (1): 24-31.

FERRUELO.A., ROMERO I., CABRERA P.M., ARANCE I., ANDRÉS G. AND ANGULO J.C. (2014). Effects of resveratrol and other wine polyphenols on the proliferation, apoptosis and androgen receptor expression in LNCaP cells. *Actas Urol Esp*, **38**: 397–404.

FIRESTEIN G.S. (2003). Evolving concepts of rheumatoid arthritis. *Nature*, **423**: 356–361.

FORD E.S., GILES W.H., MOKDAD A.H. (2004). Increasing prevalence of the metabolic syndrome among U.S. adults. *Diabetes Care*, **27**: 2444–2449.

FUJIMORI, K., FUJITANI Y., KADOYAMA K., KUMANOGOH H., ISHIKAWA K. & URADE Y. (2003). Regulation of lipocalin-type prostaglandin D synthase gene expression by Hes-1 through E-box and interleukin 1-beta via two NF-kappa B elements in rat leptomeningeal cells. *J. Biol. Chem*, **278**: 6018-6026.

G

GANESAN S., FARIS A.N., COMSTOCK A.T., CHATTORAJ S.S., CHATTORAJ A., GLEICH G.J., LOEGERING D.A. (1984). Immunobiology of eosinophils. *Annu. Rev. Immunol*, **2**: 429-445.

GALISTEO M., GARCIA-SAURA MF., JIMENEZ R., VILLAR IC., WANGENSTEEN R. (2004). Effects of quercetin treatment on vascular function in deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. Comparative study with verapamil. *Planta Med*, **70**: 334–341.

GELLER D. A., FREESWICK P. D., NGUYEN D., NUSSLER A. K., DI SILVIO M., SHAPIRO R. A., WANG S.C., SIMMONS R.L. & BILLIAR T.R. (1994). Differential

Références bibliographiques

induction of nitric oxide synthase in hepatocytes during endotoxemia and the acute-phase response. *Arch. Surg*, **129**: 165-171.

GERATES L., MOONEN H.J.J., BRAUERS K., WOUTERS E.F.M., BAST A., HAGEMAN G.J. (2007). Dietary flavones and flavonols are inhibitor of poly (ADP-ribose) polymerase-1 in pulmonary epithelial cells. *J. Nutr*, **137**: 2190–2195.

GHEDIRA K. (2005). Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytother*, **3**: 162-169.

GHOSH S., HAYDEN M.S. (2008). New regulators of NF- κ B in inflammation. *Nat Rev Immunol*, **8**: 837-848.

GUHA M., MACKMAN N. (2002). The phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway limits lipopolysaccharide activation of signaling pathways and expression of inflammatory mediators in human monocytic cells. *J Biol Chem*, **277**: 32124-32132.



HANADA A. & YOSHIMURA A. (2002). Regulation of cytokine signaling and inflammation. *Cytokine Growth Factor Rev*, **13**: 413-421.

HÄKKINEN S.H., KÄRENLAMPI S.O., HEINONEN I.M., MYKKÄNEN H.M. (1999). Content Törrönen AR de la quercétine de flavonols, myricetin et kaempferol dans 25 baies comestibles. *J. Agric. Food Chem*, **47**: 2274-2279.

HAVSTEEN B.H. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacol Ther*, **96**: 67-202.

HERTOG M. G. (1996). Epidemiological evidence on potential health propeties of flavonoids. *Proceeding of the nutrition society*, **55 (1)**: 385-397.

HODZIC Z., PASALIC H., MEMISEVIC A., SRABOVIC M., SALETOVIC M., POLJAKOVIC M. (2009). The influence of total phenols content on antioxidant capacity in the whole grain extract. *Eur J Sci Res*, **28(3)**: 7-471.

HOLGATE S.T., POLOSA R. (2008). Treatment strategies for allergy and asthma. *Nat. Rev. Immunol*, **8 (3)**: 218-230.

Références bibliographiques

HOLLMAN P.C., BIJSMAN M.N., VAN GAMEREN Y., CNOSSEN E.P., DE VRIES J.H., KATAN M.B. (1999). The sugar moiety is a major determinant of the absorption of dietary flavonoid glycosides in man. *Free Radic. Res*, **31**: 569–573.

HOLLMAN P.C.H. AND KATAN M.B. (1997). Absorption, Metabolism and health effect of dietary flavonoid in human. *Biomed and pharmacother*, **51**: 305-310.

HONG K.O., KIM J.H., HONG J.S., YOON H.J., LEE J.I. (2009). Inhibition of Akt activity induces the mesenchymal-to-epithelial reverting transition with restoring E-cadherin expression in KB and KOSCC-25B oral squamous cell carcinoma cells. *J Exp Clin Cancer Res*, **28**: 28.

HSU H.J., XIONG. AND GOEDEL D. V. (1995). The TNF receptor 1-associated protein TRADD signals cell death and NF-kB activation. *Cell*, **81**: 495-504.

HWANG JT., HA J., PARC I.J., LEE S.K., BAIK H.W., KIM Y.M., PARC J.O. (2007). Effet apoptotique d'EGCG dans les cellules cancéreuses HT-29 du côlon par voie de signalisation de l'AMPK. *Cancer Lett*, **247**: 115-121.

I

IWALEWA EO., MCGAW LJ., NAIDOO V., ELOFF JN. (2007). Inflammation: the foundation of diseases and disorders. A review of phytomedicines of South African origin used to treat pain and inflammatory conditions. *Afr J Biotech*, **6(25)**: 85-2868.

J

JIANG B., XU S., BRECHER P. & COHEN R. A. (2002). Growth factors enhance interleukin 1-beta induced persistent activation of nuclear factor kappa B in rat vascular smooth muscle cells. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol*, **22**: 1811-1816.

JIANG B., XU S., HOU X., PIMENTEL D.R., BRECHER P. & Cohen R. A. (2004) Temporal control of NF-kappa B activation by ERK differentially regulates interleukin-1beta-induced gene expression. *J. Biol. Chem*, **279**: 1323-1329.

Références bibliographiques

JIANG J.S., CHIEN H.C., CHEN C.M., LIN C.N., KO W.C. (2007). Potent suppressive effects of 3-O-methylquercetin 5,7,3',4'-O-tetraacetate on ovalbumin-induced airway hyperresponsiveness. *Planta Med*, **73** (11): 1156-1162.

JONATHAN J. (2011). "Ch. 146: Septic Shock". In Tintinalli, Judith E.; Stapczynski, J. Stephan; Ma, O. John; Cline, David M.; et al. *Tintinalli's Emergency Medicine: A Comprehensive Study Guide* (7th ed.). New York: McGraw-Hill. pp.14–1003.

JOSKOVA M., FRANOVA S., SADLONOVA V. (2011). Acute bronchodilator effect of quercetin in experimental allergic asthma. *Bratisl. Lek. Listy*, **112** (1): 9-12.

JUNG C.H., LEE J.Y., CHO C.H., KIM C.J. (2007). Anti-asthmatic action of quercetin and rutin in conscious guinea-pigs challenged with aerosolized ovalbumin. *Arch. Pharm. Res*, **30** (12): 1599-1607.

K

KAPUR S., MARCOTTE B., MARETTE A. (1999). Mechanism of adipose tissue iNOS induction in endotoxemia. *Am J Physiol*, **276**: 635–641.

KATSKE F., SHOSKES D.A. (2001). Treatment of interstitial cystitis with a quercetin supplement. *Tech Urol. Mar*, **7**(1): 44-6.

KAUL T.N., MIDDLETON E.J., OGRA P.L. (1985). Antiviral effect of flavonoids on human viruses. *J Med Virol. Jan*, **15**(1): 71-9.

KAWADA N., SKEI S., INOUE M. & KUROKI T. (1998). Effect of antioxidants, resveratrol, quercetin and N-acetylcysteine on the function of cultured rat hepatic stellate cells and Kupffer cells. *Hepatology*, **27**: 1265-1274.

KEMPURAJ D., MADHAPPAN B., CHRISTODOULOU S., BOUCHER W., CAO J., PAPADOPOULOU N., CETRULO C.L., THEOHARIDES T.C. (2005). Flavonols inhibit proinflammatory mediator release, intracellular calcium ion levels and protein kinase C theta phosphorylation in human mast cells. *Br. J. Pharmacol*, **145** (7): 934-944.

KEMPURAJ D., CASTTELANI M.L., PETRARCA C., FRYDAS S.P., CONTI THEOHARIDES T.C., VECCHIET J. (2006). Effet inhibiteur de la quercétine sur tryptase et

Références bibliographiques

de l'interleukine-6 libération, et l'histidine décarboxylase transcription de l'ARNm par mât humain cellule-1 lignée cellulaire. Clin Exp Med. Décembre, **6 (4)**: 150-6.

KO W.C., SHIH C.M., CHEN M.C., LAI, Y.H., CHEN J.H., CHEN C.M., LIN C.N. (2004). Suppressive effects of 3-O-methylquercetin on ovalbumin-induced airway hyperresponsiveness. Planta Med, **70 (12)**: 1123-1127.

KONRAD M., NIEMAN D.C. (2015). Evaluation of quercetin as a countermeasure to exercise-induced physiological stress. In: Lamprecht M., editor. Source Antioxidants in Sport Nutrition. CRC Press; Boca Raton, FL, USA, Chapter 10.

KRAKAUER T. (2004). Molecular therapeutic targets in inflammation: cyclooxygenase and NF-kappa B. Curr. Drug Targets Inflamm. Allergy, **3**: 317-324.

KUMAR R., VERMA V., JAIN A., JAIN R.K., MAIKHURI J.P. and GUPTA G. (2011). Synergistic chemoprotective mechanisms of dietary phytoestrogens in a select combination against prostate cancer. J. Nutr Biochem, **22**: 723–731.



LAMSON D.W., BRIGNALL M.S. (2000). Antioxidants and Cancer III: Quercetin. Altern Med Rev, **5(3)**: 196–208.

LAZAREVIC V., GLIMCHER, L.H. (2011). T-bet in disease. Nat. Immunol, **12 (7)**:597-606.

LEE D.H. AND LEE Y.J. (2008). Quercetin suppresses hypoxia-induced accumulation of hypoxia-inducible factor-1alpha (HIF-1alpha) through inhibiting protein synthesis. J Cell Biochem, **105**: 546–553.

LEE D.H., SZCZEPANSKI M. AND LEE Y.J. (2008). Role of Bax in quercetin-induced apoptosis in human prostate cancer cells. Biochem Pharmacol, **75**: 2345–2355.

LEE J.E., KIM M.C., HYUN T.K., KWON Y.H., KIM S.H. (2008). Flavonoids inhibit histamine release and expression of proinflammatory cytokines in mast cells. Arch. Pharm. Res, **31(10)**: 1303-1311.

LEE Y.K., PARK S.Y., KIM Y.M., LEE W.S., PARK O.J. (2009). Exp Mol Med, **41(3)**: 201-7.

LI I.Y., YAO J., HAN C., YANG J., CHAUDHRY M.T., WANG S., LIU H., YIN Y. (2016). Quercetin, Inflammation and Immunity. Nutrients, **8(3)**:167.

Références bibliographiques

LIAUDET L., GARCIA-SORIANO F. & SZABOC. (2000). Biology of nitric oxide signalling. *Crit. Care Med*, **28**: 37-52.

LIDE D.R., MILNE (1994). Handbook of Data on organic compound. Volume CRC pre. 3rd ed. CRC press, Inc. Boca Raton. FL, **2**: 1570.

LIU K.C., YEN C.Y., WU R.S., YANG J.S., LU H.F., LU K.W., LO C., CHEN H.Y., TANG N.Y., WU C.C. (2014). The roles of endoplasmic reticulum stress and mitochondrial apoptotic signaling pathway in quercetin-mediated cell death of human prostate cancer PC-3 cells. *Environ Toxicol*, **29**: 428–439.

LU Y.C., YEH W.C., OHASHI P.S. (2008). LPS / TLR4 voie de transduction du signal. *Cytokine*, **42**: 145-151.

M

MAHOMOODALLY M.F., GURIB-FAKIM A., SUBRATTY A.H. (2005). Antimicrobial activities and phytochemical profiles of endemic medicinal plants of Mauritius, *pharmaceutical Biology*, **43(3)**: 237-242.

MANACH C., MAZUR A., SCALBERT A. (2005). Polyphénols et la prévention des maladies cardiovasculaires. *Curr. Opin. Lipidol*, **16**: 77-84.

MARILYN PLOUFFE (2010). Etude du potentiel anti-inflammatoire de la quercétine et de la sesamine sur les cellules microgliales N9 activées par trois neurotoxines: le lipopolysaccharide, le méthyl-1-phényl-4-pyridinium et le paraquat. Mémoire. Trois-Rivières, Université du Québec à Trois-Rivières, 137 p.

MA Z.S., HUYNH T.H., NG C.P., DO P.T., NGUYEN T.H. AND HUYNH H. (2004). Reduction of CWR22 prostate tumor xenograft growth by combined tamoxifène quercetin treatment is associated with inhibition of angiogenesis and cellular proliferation. *Int J Oncol*, **24**: 1297–1304.

MIDDLETON E., KANDASWAMI C. & THEOHARIDES T. C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol. Rev*, **52**: 673-751.

MIN Y.D., CHOI C.H., BARK H., SON H.Y., PARK H.H., LEE S., PARK J.W., PARK E.K., SHIN H.I., KIM S.H. (2011). Quercetin inhibits expression of inflammatory cytokines

Références bibliographiques

through attenuation of NF-kappa B and p38 MAPK in HMC-1 human mast cell line. *Inflamm. Res*, **56** (5): 210-215.

MIYASAKA N., HIRATA Y. (1997). Nitric oxide and inflammation arthritides. *Life Sci*, **61**: 2073–2081.

MOON H., CHOI, H.H., LEE J.Y., MOON H.J., SIM S.S., KIM C.J. (2008). Quercetin inhalation inhibits the asthmatic responses by exposure to aerosolized-ovalbumin in conscious guinea-pigs. *Arch. Pharm. Res*, **31** (6): 771-778.

MOREIRA J. A., FRAGA C., ALONSO M., COLLADO P. S., ZETTLER C., MARRONI C., MARRONI N. & GONZALEZ-GALLEGO J. (2004). Quercetin prevents oxidative stress and NF-κB activation in gastric mucosa of portal hypertensive rats. *Biochem. Pharmacol*, **68**: 1939-1946.

MORRIS J.D., PRAMANIK R., ZHANG X., CAREY A.M., RAGAVAN N., MARTIN F.L. AND MUIR G.H. (2006). Selenium- or quercetin-induced retardation of DNA synthesis in primary prostate cells occurs in the presence of a concomitant reduction in androgen-receptor activity. *Cancer Lett*, **239**: 111–122.

MURAOKA K., SHIMIZU K., SUN X., TANI T., IZUMI R., MIWA K. & YAMAMOTO K. (2002). *Flavonoids exert diverse inhibitory effects in the activation of NF-κB. Transplant. Proc*, **34**: 1335-1340.

MUROTA K. AND TERAOKA J. (2003). Antioxydative flavonoid quercetin implications of its intestinal absorption and metabolism. *Archives of biochemistry and biophysics*, **417**: 12-17.



NAKAMURA T., MATSUSHIMA M., HAYASHI Y., SHIBASAKI M., IMAIZUMI K., HASHIMOTO N., SHIMOKATA K., HASEGAWA Y., KAWABE T. (2011). Attenuation of transforming growth factor-β-stimulated collagen production in fibroblasts by quercetin-induced heme oxygenase-1. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*, **44** (5): 614-620.

NAM N.H. (2006). Naturally occurring NF-kappa B inhibitors. *Mini Rev. Med. Chem*, **6** (8): 945-951.

Références bibliographiques

NANUA S., ZICK S.M., ANDRADE, J.E., SAJJAN U.S., BURGESS J.R., LUKACS N.W., HERSHENSON M.B. (2006). Quercetin blocks airway epithelial cell chemokine expression. *Am. J. Respir. Cell. Mol. Biol*, **35** (5): 602-610.

NISHIMURO H., OHNISHI H., SATO M., OHNISHI-KAMEYAMA M., MATSUNAGA I., NAITO S., IPPOUSHI K., OIKE H., NAGATA T., AKASAKA H. (2015). La dose journalière estimée et les sources alimentaires saisonnières de quercétine au Japon *Nutriment*, **7**: 2345-2358.

NUNOKAWA Y., OIKAWA S. & TANAKA S. (1996). Human inducible nitric oxide synthase gene is transcriptionally regulated by nuclear factor κ B dependent mechanism. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, **223**: 347-352.

O

OLIVEIRA E.J., WATSON D.G. (2000). Dans glucuronidation *in vitro* de kaempferol et la quercétine par microsomes UGT- 1A9 humains *FEBS Lett*, **471**: 1-6.

OLSZANECKI R., GEBSKA A., KOZLOVSKIV. I. & GRYGLEWSKI, R. J. (2002). Flavonoids and nitric oxide synthase. *J. Physiol. Pharmacol*, **53**: 571-584.

OSBORN L.S., KUNKEL and NABEL G. J. (1989). Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 stimulate the human immunodeficiency virus enhancer by activation of the nuclear factor kappa B. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA*, **86**: 2336-2340.

P

PARK C.J. (2008). Requirement for the budding yeast polo kinase cdc5 in proper microtubule growth and dynamics. *Eukaryot Cell*, **7**(3): 53-344.

PARK H.J. et CHA H. C. (2003). Flavonoids from leaves and exocarps of the grape Kyoho. *Korean journal of biological society*, **7**: 327-330.

PARK H.H., LEE S., SON H.Y., PARK S.B., KIM E.J., CHOI T.S., SINGH J.H., HA M.G., PARK H.J., LEE C.M., JUNG I.D., LEE J.S., JEONG Y.I., CHANG J.H., CHUN S.H., KIM M.J., CHOI I.W., AHN S.C., SHIN Y.K., YEOM S.R., PARK Y.M. (2009). Quercetin regulates Th1/Th2 balance in a murine model of asthma. *Int. Immunopharmacol*, **9**(3): 261-267.

Références bibliographiques

PETRUS K., SCHWARTZ H., SONTAG G. (2011). Analyse des flavonoïdes dans le miel par HPLC couplée à une détection de réseau d'électrodes coulométrique et ionisation spectrométrie de masse. *Anal. Bioanal. Chem.*, **400**: 2555-2563.

PEREZ-VIZCAINO F., DUARTE J., JIMENEZ R., SANTOS-BUELGA C., OSUNA A. (2009). Antihypertensive effects of the flavonoid quercetin. *Pharmacol. Rep.*, **61(1)**: 67-75.

PEREZ-VIZCANIO F., DUARTE J. (2010). Flavonols and cardiovascular disease. *Mol Aspects Med.*, **31(6)**:94-478.

PERRETTI M., FLOWER R.J. (1993). Modulation of IL-1-induced neutrophil migration by dexamethasone and lipocortin1. *J. Immunol.*, **150 (3)**: 992-999.

PIANETTI S., ARSURA M., ROMIEU-MOUREZ R., COFFEY R.J., SONENSHEIN G.E. (2001). Her-2/ neu over expression induce NF- κ B via a PI3-kinase/Akt pathway involving calpain-mediated degradation of I κ B- α which can be inhibited by the tumor suppressor PTEN. *Oncogene*, **20**: 1287-1299.

PIAO S., KANG M., LEE Y.J., CHOI W.S., CHUN Y.S., KWAK C. AND KIM H.H. (2014). Cytotoxic effects of escin on human castration-resistant prostate cancer cells through the induction of apoptosis and G2/M cell cycle arrest. *Urology*, **84 (982)**: 1–7.

PRATHEESHKUMAR P., BUDHRAJA A., SON Y.O., WANG X., ZHANG Z., DING S., WANG L., HITRON A., LEE J.C., XU M. (2012). Quercetin inhibits angiogenesis mediated human prostate tumor growth by targeting VEGFR-2 regulated AKT/mTOR/P70S6K signaling pathways. *PLoS One*, **7**: 16-475.

Q

QI L.H., KANG L.P., ZHANG J.P., SHI N., ZHANG M., WU T.M. (2001). Antifibrotic effects of genistein and quercetin in vitro. *Yao Xue Xue Bao*, **36(9)**: 648-651.

R

RAHMAN I., ADCOCK I.M. (2006). Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD. *Eur. Respir. J.*, **28(1)**: 219-242.

RASO G.M., MELI R., DI CARLO G., PACILIO M. & DI CARLO R. (2001). Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A. 1. *Life Sci*, **68**: 921-931.

Références bibliographiques

REN W., QIAO Z., WANG H., ZHU L. et ZHANG L. (2003). Flavonoids: Promising anticancer agents. *Medicinal research reviews*, **23 (4)**: 519-539.

ROGERIO A.P., SÁ-NUNES A., FACCIOLI L.H. (2010). The activity of medicinal plants and secondary metabolites on eosinophilic inflammation. *Pharmacol. Res*, **62 (4)**: 298-307.

ROMAGNANI S. (2002). Cytokines and chemoattractants in allergic inflammation. *Mol. Immunol*, **38 (12-13)**: 881-885.

ROMICS L., KODYS K., DOLGANIUC A., GRAHAM L., VELAYUDHAM A., MANDREKAR P. & SZABO G. (2004). Diverse regulation of NF- κ B and peroxisome proliferators-activated receptors in murine non-alcoholic fatty liver. *Hepatology*, **40**: 376-385.

ROSS J.A., KASUM C.M. (2002). Flavonoïdes alimentaires: biodisponibilité, effets métaboliques, et de sécurité. *Annu. Rev. Nutr*, **22**: 19-34.

ROTHENBERG M.E., HOGAN S.P. (2006). The eosinophil. *Annu. Rev. Immunol*, **24**: 147-174.

S

SABATINO G., NERI G., SHAIKDASTHAGIRISAHEB. Y.B. (2011). Allergic inflammation: role of cytokines with special emphasis on IL-4. *Int. J. Immunopathol. Pharmacol*, **24(2)**: 305-311.

SAGGINI A., MACCAURO G., TRIPODI D., DE LUTIIIS M.A., CONTI F., FELACO P., FULCHERI M., GALZIO R., CARAFFA A., ANTINOLFI P., FELACO M., PANDOLFI F., SANDERSON C.J., WARREN D.J., STRATH M. (1985). Identification of a lymphocyte that stimulates eosinophil differentiation in vitro. Its relationship to interleukin 3 and functional properties of eosinophils produced in cultures. *J. Exp. Med*, **162(1)**: 60-74.

SALMERON SERGIO. (2002). *Pneumologie*, 4^{ème} Ed, collection Med-line dirigé par Serge Perrot.

SAMPSON L., RIMM E., HOLLMAN P.C., DE VRIES J.H., KATAN M.B. (2002). Flavonols et flavones apports en professionnels de la santé des États Unis. *J. Un m. Régime. Assoc*, **102**: 1414-1420 **903(2)** 7-14.

Références bibliographiques

SANO H., HLA T., MAJER J.A., CROFFORD L.J., CASE J.P., MACIAG T. (1992). In vivo cyclooxygenase expression in synovial tissues of patients with rheumatoid arthritis and osteoarthritis and rats with adjuvant and streptococcal cell wall arthritis. *J Clin Invest*, **89**: 97–108.

SARMIENTO-MONROY JC, AMAYA-AMAYA J, ESPINOSA-SERNA JS, HERRERA-DIAZ C, ANAYA JM, ROJAS-VILLARRAGA A. (2012). Cardiovascular Disease in Rheumatoid Arthritis: A Systematic Literature Review in Latin America. *Arthritis* : 17 p.

SCHOLZ S.G. (2007). Williamson Interactions affectant la biodisponibilité des polyphénols alimentaires *in vivo*. *Int. J. Vitam. Nutr. Res*, **77**: 224-235.

SENTHILKUMAR K., ELUMALAI P., ARUNKUMAR R., BANUDEVI S., GUNADHARINI N.D., SHARMILA G., SELVAKUMAR K. AND ARUNAKARAN J. (2010). Quercetin regulates insulin like growth factor signaling and induces intrinsic and extrinsic pathway mediated apoptosis in androgen independent prostate cancer cells (PC-3). *Mol Cell Biochem*, **344**: 173–184.

SHEN S.C., LEE W.R., LI H.Y., HUANG H.C., KO C.H., YANG L.L. & CHEN Y.C. (2002). *In vitro* and *in vivo* inhibitory activities of rutin, wogonin and quercetin on lipopolysaccharide-induced nitric oxide and prostaglandin E₂ production. *Eur. J. Pharmacol*, **446**: 187-194.

SHIH C.M., LIN H., LIANG Y. C., LEE W.S., Bi, W.F. & JUAN S. H. (2004). Concentration-dependent differential effects of quercetin on rat aortic smooth muscle cells. *Eur. J. Pharmacol*, **496**: 41-48.

SHIMADA K., NAKAMURA M., ISHIDA E., KISHI M. and KONISHI N. (2003). Roles of p38- and c-jun NH2-terminal kinase-mediated pathways in 2-methoxyestradiol-induced p53 induction and apoptosis. *Carcinogenesis*, **24**: 1067–1075.

SHOSKES D.A., ZEITLIN S.I. (1999). Quercetin in men with category III chronic prostatitis: a preliminary prospective, double-blind, placebo-controlled trial. *Urology*, Dec, **54(6)**: 3-960.

SHUKLA P., RAO G.M., PANDEY G., SHARMA S. (2014). "Therapeutic interventions in sepsis: Current and anticipated pharmacological agents". *British Journal of Pharmacology*, **171 (22)**: 31–5011.

SIEGEL R., WARD E., BRAWLEY O., JEMAL A. Cancer statistics. (2011). *CA Cancer J Clin*, **61**: 212–236.

Références bibliographiques

SINGH S., AGGARWAL B.B. (1995). Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferulolylmethane). *J. Biol. Chem*, **270**: 24995-25000.

SNEADER W. (2005). *Drug discovery: a history*. West Sussex: John Wiley and Sons. p472.

SOMERSET S.M. (2008). Sources flavonoïde Johannot L. Alimentaires chez les adultes australiens. *Nutr. Cancer*, **60**: 442-449.

STAAL F.J.T., ROEDERER M., HERZENBERG L.A. & Herzeneberg, L. A. (1990). Intracellular thiols regulate activation of nuclear factor κ B and transcription of human immunodeficiency virus. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A*, **87**: 9943-9947.

STANCIU L.A., DJUKANOVIC R. (1998). The role of ICAM-1 on T-cells in the pathogenesis of asthma. *Eur. Respir. J*, **11**(4): 949-957.

STEINBACH G., LYNCH P., PHILLIPS R.K., WALLACE M.H., BUSE E., GORDON G.B., WAKABAYASHI N., SAUNDERS B., SHEN Y., FUJIMURA T., SU LK, LEVIN B. (2000). L'effet du célécoxib, un inhibiteur de cyclooxygénase-2 en adénomateuse familiale. *Polypose N Engl J Med*, **342**: 1946-1952.

SUBSAMANIAN S., Stacey G. et Yu O. (2007). Distinct crucial roles of flavonoids during legume nodulation. *Trends in plant science*, **12** (7): 282-283.

SUN C., WANG H., WANG D., CHEN Y., ZHAO Y., XIA W. (2015). En utilisant un FFQ pour évaluer les apports en flavonols et flavones alimentaires chez les adolescentes dans la région Suihua du nord de la Chine. *Santé publique Nutr*, **18**: 632-639.

SUZUKI Y.J. AND PACKER L. (1993). Inhibition of NF-kappa B activation by vitamin E derivatives. *Biochem. Biophys. Res. Commun*, **193**: 27.

T

TAN W., LIN L., LI M. (2003). Quercetin, a dietary-derived flavonoid, possesses antiangiogenic potential. *Eur J Pharmacol*, **459**: 255–262.

THORNHILL S.M., KELLY A.M. (2000). Traitement naturel de la rhinite allergique per annuelle. *Altern Med Rev*, **5** (5): 448-54.

Références bibliographiques

V

VALERIO A., CARDILE A., COZZI V. (2006). TNF- α downregulates eNOS expression and mitochondrial biogenesis in fat and muscle of obese rodents. *J Clin Invest*, **116**: 2791–2798.

VAN DER WOUDE H., GLISZCZYNSKA-SWINLO A., STRUIJS K., SMMETS A., ALINK G.M., RIETJENS I.M. (2003). La modulation biphasée de la prolifération cellulaire par la quercétine à des concentrations physiologiquement pertinentes chez les humains. *Cancer Lett*, **200**: 41-47.

VERPOORTE R. (1999). Exploration of nature's chemodiversity: the role of secondary metabolites as leads in drug development. *Drug Discovery Today*, **3(5)**: 232-238.

W

WADSWORTH T.L. and KOOP D.R. (1999). Effects of the wine polyphenolics quercetin and resveratrol on pro-inflammatory cytokine expression in RAW 264.7 macrophages. *Biochem. Pharmacol*, **15**: 941-949.

WANG G., SONG L., WANG H. and XING N. (2013). Quercetin synergizes with 2-methoxyestradiol inhibiting cell growth and inducing apoptosis in human prostate cancer cells. *Oncol Rep*, **30**: 357–363.

WAJANT H.F., HENKLER and SCHEURICH P. (2001). The TNF-receptor-associated factor family: scaffold molecules for cytokine receptors, kinase and their regulators. *Cell. Signal*, **13**: 389-400.

WEISS R., DZIURA J., BURGERT T.S. (2004). Obesity and the metabolic syndrome in children and adolescents. *N Engl J Med*, **350**: 2362–2374.

WICZKOWSKI W., ROMASZKO J., BUCINSKI A., SZAWARA-NOWAK D.J., HONKE ZIELINSKI H., PISKULA M.K. (2008). Quercétine d'échalotes (*Allium cepa* L. var. *Aggregatum*) est plus biodisponible que ses glucosides. *J. Nutr*, **138**: 885-888.

WILLIAMS C.A., GRAYER R.J. (2004). Anthocyanins and other flavonoids. *Nat. Prod. Rep*, **21**: 539–573.

WILLIAMSON G., MANACH C. (2005). Biodisponibilité et bioefficacité de polyphénols chez les humains. II. Examen de 93 études d'intervention. *Am. J. Clin. Nutr*, **81** (Suppl. S1): 243S-255S.

Références bibliographiques

x

XIAO X. (2011). Quercétine supprime la cyclooxygénase-2 expression et de l'angiogenèse par l'inactivation de la signalisation. PLoS One. p300.

XING N., CHEN Y., MITCHELL S.H. AND YOUNG C.Y. (2001). Quercetin inhibits the expression and function of the androgen receptor in LNCaP prostate cancer cells. Carcinogenesis, **22**: 409–414.

XU B., HE S.S., HAN C.R. (2006). Inhibition of quercetin on liver fibrosis due to Schistosoma japonicum infection and on the expression of immediate early gene and metalloproteinase 1 inhibitor in liver tissue of mice. Zhongguo Ji Sheng Chong Xue Yu Ji Sheng Chong Bing Za Zhi, **24(2)**: 148-149.

y

YAMAGUCHI Y., SUDA T., SUDA J., EGUCHI M., HARADA N., TOMINAGA A., TAKATSU K. (1988). Purified interleukin 5 supports the terminal differentiation and proliferation of murine eosinophilic precursors. J. Exp. Med, **167(1)**: 43-56.

YANG R.Y., LIN S. and KUO G. (2008). Content and distribution of flavonoids among 91 edibles plant species. Asia of pacific journal of clinical nutrition, **17 (S1)**: S275-S279.

YING B., YANG T., SONG X., HU X., FAN H., LU X., CHEN L., CHENG D., WANG T., LIU D., XU D., WEI Y., WEN F. (2009). Quercetin inhibits IL-1 beta-induced ICAM-1 expression in pulmonary epithelial cell line A549 through the MAPK pathways. Mol. Biol. Rep, **36(6)**: 1825-1832.

YOON J.S., LEE H.J., CHOI S.H., CHANG E.J., LEE S.Y. (2011). Quercetin Inhibits IL-1b-Induced Inflammation, Hyaluronan Production and Adipogenesis in Orbital Fibroblasts from Graves' Orbitopathy. PLoS ONE, **6 (10)**: 26-261.

YU P.C., GU S.Y., BU J.W., DU J.L. (2010). TRPC1 is essential for in vivo angiogenesis in zebrafish. Circ Res, **106** : 1221–1232.

Références bibliographiques

Z

ZAMORA-ROS R., ANDRES-LACUEVA C., LAMUELA-RAVENTOS R.M., BERENGUER T., JAKSZYN P., BARRICARTE A., ARDANAZ E., AMIANO P., DORRONSORO M., LARRAÑAGA N. (2009). Estimation des sources alimentaires et l'apport flavonoïde dans une population adulte espagnole (EPIC-Espagne) J. Régime. Assoc, **110**: 390-398.

ZHANG Y., LI Y., CAO C.J., CAO CHEN W., ZHANG Y., WANG C., WANG J., ZHANG X., ZHAO X. (2010). Alimentaires flavonols et flavones apports et leurs principaux aliments sources chez les adultes chinois. Nutr, **62**:1120-1127.

ZHANG D., GAO X., WANG Q., QIN M, LIU K. (2013). Kakkalide améliore la résistance à l'insuline endothéliale par la suppression des espèces réactives de l'oxygène (ROS) de l'inflammation -Associated. J Diabetes, **5**: 13-24.

ZHAO P., MAO J.M., ZHANG S.Y., ZHOU Z.Q., TAN Y., ZHANG Y. (2014). Quercétine induit l'apoptose des cellules HepG2 en inhibant la biosynthèse des acides gras. *Oncologie Letters*, **8 (2)**: 765-769.

WEBOGRAPHIE

Anonyme1: [Http://www.cancer.be/complementsalimentaires/querc-tine](http://www.cancer.be/complementsalimentaires/querc-tine).

Anonyme2 :[Http://santenature.over-blog.com/article-la-quercetine-123023549.html](http://santenature.over-blog.com/article-la-quercetine-123023549.html).

Anonyme 3: [Http://www.nutranews.org/sujet.pl?id=204](http://www.nutranews.org/sujet.pl?id=204).

Anonyme 4 : [Https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17343838](https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17343838).