

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République algérienne démocratique et populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib
Institut des sciences
Département des sciences de la nature et de la vie



Projet de Fin d'Etudes

Pour l'obtention du diplôme de Master **en sciences biologiques**

Spécialité : **Biochimie.**

Optimisation de l'Activité Antioxydante *In Vitro* de l'Huile de Pépin de Raisin

Soutenu le 15 juillet 2021

Présenté Par :

- ❖ M^{elle} Bensaïd Zahéra Kamila
- ❖ M^{elle} Lechleche Soulef

Devant le jury composé de :

Dr. ZERRIOUH Meriem	MCB	UAT.B.B	Président
Dr. BENTABET Nesrine	MCB	UAT.B.B	Examinateur
Dr. BOUDGHENE-Guerriche Amina	MCA	UAT.B.B	Encadrant

Année Universitaire 2020/2021

Remerciements

*On remercie tout d'abord **Dieu** le tout puissant pour toute la volonté et le courage qu'il nous a donnés pour l'achèvement de ce travail.*

*Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à Madame **BOUDGHENE-GUERRICHE Amina**, Maître de conférences au département des sciences de la nature et de la vie, à l'universitaire de Aïn Témouchent, pour avoir accepté de diriger ce travail, pour ses encouragements, sa disponibilité permanente, sa bonne humeur, ses orientations et ses conseils judicieux tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Nos remerciements s'adressent également à **Madame ZERRIOUH Meriem** qui nous a fait l'honneur de présider le jury, ainsi qu'à Madame **BENTABET Nesrine** qui a accepté d'examiner notre travail, pour leur lecture attentive du mémoire et pour les remarques qu'ils nous adresseront afin d'améliorer notre travail.*

Enfin, nous remercions nos deux familles, pour leur soutien moral et financier que nous considérons être une indispensable contribution à l'achèvement de ce projet.

Avec toute notre reconnaissance

Dédicaces

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

A ma mère, mes mots ne seraient jamais à la hauteur de l'amour et de l'affection que tu m'as témoignés tout au long de mes études. J'aimerais t'exprimer toute ma gratitude et ma reconnaissance. Cette dédicace serait pour moi, la meilleure façon de t'honorer et de te montrer à quel point tu as été magnifique.

A mon très cher frère, pour sa complicité, son appui et ses encouragements.

A mon père, pour toute l'affection qu'il m'a donnée et pour son précieux encouragement.

A toute ma famille.

A mon binôme Soulef, pour sa patience et son soutien moral tout au long de cette aventure.

A mon encadreur Mme Boudghene-Guerriche Amina.

Kamila

Dédicaces

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

A mes très chers parents pour leurs sacrifices, surtout ma mère pour son soutien,

A mes chères sœurs,

A mon cher frère,

A mon binôme Kamila et à toute sa famille

A toute ma famille,

A mon encadreur Mme Boudghene-Guerriche Amina

A tous ceux, qui de près ou de loin m'ont aidée à mener à bon terme la réalisation de ce travail

Soulef

ملخص

ينتج عن صناعة النبيذ كمية كبيرة من النفايات التي يستخلص منها زيت بذور العنب الغني بالعناصر ذات القيمة الغذائية و الطبية بالإضافة إلى انه مضاد للأكسدة بإمكانيات عالية بما في ذلك الحماية من التلف التاكسدي في الخلايا في الواقع أجرينا دراسة في المخبر على الخلايا المفاوية من اجل تقييم النشاط المضاد للأكسدة لزيت بذور العنب وقياس بعض معايير الأكسدة كان الهدف من هذا العمل هو نمذجة تركيز زيت بذور العنب للحصول على كمية كبيرة من مضادات الأكسدة أظهرت نتائجنا ان هذا الزيت يعرض نشاطا مضادا للأكسدة ويقلل من نازعة هيدروجين الاكتات ويقلل بشكل كبير من مستويات مالونديالديهيدو بروتينات الكربونيل ويعزز نشاط إنزيمات مضادات الأكسدة مثل الجلوتاثيون والكاتلاز ترتبط هذه الآثار الايجابية ببعض مستقبلات الزيت وهي المركبات الفينول .

الكلمات المفتاحية : زيت بذور العنب,الاكسدة النشاط المضاد للاكسدة, الخلايا المفاوية.

Résumé

Une énorme quantité de déchets est générée par les industries viticoles, notamment le marc de raisin. L'huile de pépin de raisin (HPR) est alors obtenue à partir de pépins de raisin de ces déchets. Elle est riche en nutriments ayant une grande valeur nutritionnelle et médicinale et a un potentiel antioxydant élevé comprenant la protection contre les dommages oxydatifs dans les cellules. En effet, notre étude a été effectuée *in vitro* sur les lymphocytes humains dans le but d'évaluer l'activité antioxydante de l'HPR et de doser quelques paramètres du stress oxydatif. Le but de ce travail était de modéliser une concentration de l'HPR pour avoir un pouvoir antioxydant considérable. Nos résultats ont montré que L'HPR présente une activité antioxydante, a réduit la LDH et a diminué de manière significative les niveaux de MDA, des PCAR, et a amélioré l'activité des enzymes antioxydantes telles le GSH et CAT. Il paraît intéressant d'effectuer des études *in vivo* sur les rats par exemple On peut facilement provoquer les différentes pathologies et évaluer l'activité de l'HPR administrée à différentes doses.

Mots clés : Huile de pépins de raisin, stress oxydatif, activité antioxydante, lymphocytes.

Abstract

A huge amount of waste is generated by the wine industries, especially grape pomace. Grapeseed oil (HPR) is then obtained from grape seeds from this waste. It is rich in nutrients with great nutritional and medicinal value and has high antioxidant potential including protection against oxidative damage in cells. Indeed, our study was carried out in vitro on human lymphocytes in order to evaluate the antioxidant activity of HPR and to measure some parameters of oxidative stress. The aim of this work was to model a concentration of HPR to have considerable antioxidant power. Our results showed that HPR exhibits antioxidant activity, reduced LDH and significantly decreased levels of MDA, PCARs, and enhanced the activity of antioxidant enzymes such as GSH and CAT. It seems interesting to carry out in vivo studies on rats, for example. We can easily induce the various pathologies and evaluate the activity of the PRH administered at different doses.

Keywords: Grapeseed oil, oxidative stress, antioxidant activity, lymphocytes.

Liste des abréviations

AG : Acide gras

AGI : Acide gras insaturé

AGMI : Acide gras monoinsaturé

AGPI : Acide gras polyinsaturé

ALI : Acide linoléique

CAT : la catalase

CONA : concovaline

E. Coli : Escherichia coli

EAM : Extraction assistée par micro-ondes

EAU : Extraction assistée par ultrasons

EFS : Extraction de fluide supercritique

ELP : Extraction par liquide sous pression

EPR : Extrait de pépin de raisin

ERA : Les espèces réactives de l'azote

ERO : Les espèces réactives de l'oxygène

ESA : Extraction accélérée par solvant

ESL : Extraction solide-liquide

GPX : la glutathion peroxydase

GSH : la glutathion réductase

GSSG : glutathion-disulfure

H₂O₂: Peroxyde d'Hydrogène

HPR : L'huile de pépin de raisin

LDH : lactate déshydrogénase

LDL : Lipoprotéines de faible densité

MDA : Mallondialdéhyde

NADPH : Nicotinamide adénine diphosphate réduit

NO : oxyde nitrique

O₂ : Oxygène

O₂⁻: Anion superoxyde

OH : radical hydroxyl

OH⁻ : Anion hydroxyle

OPC : les oligomères proanthocyanidines

PCAR : protéines carbonylées

PHGPX : la phospholipide-hydro peroxyde glutathion peroxydase

PP : Polyphénols

PR : Pépin de raisin

SC-CO₂ : Dioxyde de Carbone Supercritique

SO: Stress oxydatif

SOD: superoxyde dismutase

Liste des figures

FIGURE 1:L'ANATOMIE D'UNE GRAPPE ET D'UNE BAIE DE RAISIN	4
FIGURE 2:SCHEMA D'UNE BAIE	4
FIGURE 3: REPRESENTATION SCHEMATIQUE D'UNE COUPE DE PEPIN DE RAISIN A MATURITE	7
FIGURE 4: L'EFFET DU STRESS OXYDATIF SUR LA CELLULE	12
FIGURE 5: MODE D'ACTION DES PRINCIPAUX SYSTEMES ENZYMATIQUES ANTIOXYDANTS ET DE LEURS COFACTEURS METALLIQUES	15
FIGURE 6: EFFET DES DIFFERENTES CONCENTRATIONSDE L'HPR SUR LE NOMBRE TOTAL DES LYMPHOCYTES (NLT%).	27
FIGURE 7: EFFET DES DIFFERENTES CONCENTRATIONS DE L'HPR SUR LE TAUX DE LA LDH.....	27
FIGURE 8: EFFET DES DIFFERENTES CONCENTRATIONS DE L'HPR SUR LES TENEURS DES LYMPHOCYTES EN MDA.....	28
FIGURE 10: EFFET DES DIFFERENTES CONCENTRATIONS DE L'HPR SUR LES TENEURS LYMPHOCYTES EN PCAR.	29
FIGURE 11: EFFET DES DIFFERENTES CONCENTRATIONS DE L'HPR SUR LE TAUX DU GSH.....	30
FIGURE 12: EFFET DES DIFFERENTES CONCENTRATIONS DE L'HPR SUR L'ACTIVITE DE LA CAT DE L'HPR.....	31

Liste des tableaux

TABLEAU 1: COMPOSITION DES DIFFERENTES PARTIES DU RAISIN (TOUSSAINT,2001).....	5
TABLEAU 2 : COMPOSITION BIOCHIMIQUE DES PEPINS EN POURCENTAGE DE POIDS FRAIS(CABANIS ET AL., 1998).	7
TABLEAU 4:: COMPOSITION EN ACIDE GRAS DE L’HUILE DE PEPIN DE RAISIN (ORSAVOVA ET AL., 2015) ; (MONSERRAT ET AL., 2014).....	10

Liste des matières

INTRODUCTION	1
Etat Actuel du Sujet	1
1. Généralités.....	3
2. L'huile de pépin de raisin :.....	6
3. Le stress oxydatif	12
4. L'activité biologique de l'huile de pépins de raisin	17
Matériels et Méthodes	21
1. Extraction de matériel végétal (pépins de raisin).....	21
2. Épuisement des pépins de raisin avec l'éthanol :.....	21
3. Isolement des lymphocytes humains :.....	22
4. Détermination de la prolifération lymphocytaire par la méthode du MTT :.....	22
5. Détermination des marqueurs du stress oxydatif au niveau des lymphocytes : ..	23
5.1. Mesure de la Lactate déshydrogénase libérée dans les lymphocytes :	23
5.2. Détermination des taux en Glutathion réduit des lymphocytes :.....	23
5.3. Détermination de l'activité de la Catalase des lymphocytes :	24
5.4. Teneurs en Malondialdéhyde des lymphocytes :.....	24
5.5. Teneurs en Protéines Carbonylées des lymphocytes :.....	25
6. Analyse statistique :	25
Résultats et Interprétation	20
1. Effet de l'HPR sur le nombre total des lymphocytes (NLT%):(Figure 06).....	26
2. Évaluation de la lactate déshydrogénase (LDH) : (Figure 07).....	26
3. Évaluation de l'état d'oxydation via les marqueurs du stress oxydatif.....	28
3.1. Évaluation de la peroxydation des lipides (Figure 08)	28
3.2. Évaluation de la peroxydation des protéines (Figure 09)	28
4. Évaluation des antioxydants enzymatiques endogènes.....	29
4.1. Évaluation de l'activité du glutathion réduit (GSH) : (Figure 10).....	29
4.2. Évaluation de l'activité de la catalase (CAT) : (Figure 11).....	30

Discussion.....	28
Conclusion.....	34
References Bibliographies	39

INTRODUCTION

De nombreuses activités industrielles génèrent des effluents et des déchets colossaux qui doivent être traités. Certaines industries produisent des résidus avec une forte teneur en matière organique, notamment les industries agricoles et alimentaires.

L'utilisation des déchets agro-industriels est un excellent moyen de valoriser les industries de production et de transformation des cultures, avec l'avantage supplémentaire de réduire les problèmes et leur élimination (**Lutterod et al., 2011**).

La récupération de composés précieux à partir de déchets alimentaires comme les grignons de raisin sont un problème émergent du secteur alimentaire. Le marc de raisin peut être considéré comme un déchet solide important produit par l'industrie vinicole après le processus de pressurage et de fermentation. Les déchets produits par l'industrie vinicole causent la pollution, des difficultés d'élimination et de gestion, ainsi que des pertes économiques (**Talat et al., 2021**).

Le marc de raisin est le principal sous-produit de la transformation du raisin industriel telle que la production de jus de raisin et du vin. Les études ont montré que le marc représente, en général, 20 à 30% de la valeur initiale du poids du raisin (**Dwyer et al., 2014**).

Le marc de raisin est constitué de peau, de pulpe, de pépins, et de tiges. Il est jeté par les industries. Ces résidus agro-industriels ne sont pas seulement une perte, mais aussi une cause de la pollution de l'environnement s'ils ne sont pas correctement éliminés (**Pascariu et al., 2017**).

Les pépins de raisin (PR) représentent 38% à 52% du marc de raisin, sur une base de matière sèche, étant caractérisé comme un complexe matrice composé d'environ 40% de fibres, 16% d'huile, 11% de protéines, et d'autres composants y compris les composés phénoliques, les sucres et les minéraux (**Ovcharova et al., 2016 ; Campos et al., 2008**).

La superficie viticole mondiale est de 7,4 millions d'hectares (ha) avec une production de l'ordre de 78 millions de tonnes, dont 5,6 millions de quintaux par an émanant des usines

algériennes. A noter que 88% de la production représente les raisins de table et seulement 12% pour les raisins de transformation, ce qui permet une consommation de 11,3 kg de raisin par habitant/ an, avec un total de 96 variétés homologuées dont 55 variétés de table, 31 variétés de transformation, 05 variétés viticole de séchage et 10 variétés de portes greffes **(MADRP, 2018)**.

La superficie viticole d'AïnTémouchent est de 1.400 ha, elle représente 2% de la superficie de l'Algérie qui est estimée à 69642 ha, le rendement à ha se situe entre 250 à 400 quintaux annuellement **(Dsa, 2018)**.

L'huile de pépins de raisin (HPR), riche en composés phénoliques, en acides gras et en vitamines, a des propriétés bénéfiques, principalement détectées par des études in vitro. Ses effets bénéfiques comprennent la modulation de l'expression enzymatique antioxydante, la protection contre les dommages oxydatifs dans les cellules, les effets anti-inflammatoires, antibactériens et la protection contre certaines maladies **(Garavalia et al., 2016)**.

Le rendement en huile dépend de la technique d'extraction, du type de solvant et des conditions d'exploitation utilisées, de la variété des cultivars et des facteurs environnementaux pendant l'année de récolte **(Duba et al., 2015)**.

Dans cette optique, nous nous sommes intéressées à l'huile de pépins de raisin. L'objectif de notre présente étude était d'évaluer l'activité antioxydante sur les lymphocytes T humains afin de déterminer la concentration optimale d'HPR qui permet de réduire les marqueurs d'oxydation lymphocytaires et d'augmenter la capacité des lymphocytes à se défendre contre le stress oxydatif.

Etat Actuel du Sujet

1. Généralités

La vigne est l'une des plantes les plus anciennes, elle existe dans de nombreuses régions du monde depuis des milliers d'années et se présente principalement sous la forme de vignes à vrilles plutôt que d'arbres traditionnels **(Botineau, 2006)**.

Le raisin (*Vitis vinifera*), fruit de la vigne est l'un des fruits les plus consommés au monde, principalement sous forme de jus et de vin. Environ mille espèces de raisins rouges et blancs sont cultivées dans le monde entier **(Hasebet al., 2019)**.

Le raisin se présente sous la forme de grappes qui sont constituées de deux parties : la rafle, qui en est la charpente et le fruit dit grain ou baie de raisin (figure1 et figure2). Cette dernière se compose de trois constituants : la pellicule, la pulpe et les pépins de raisin.

En général, la rafle représente de 3 à 6% de la grappe mûre, la baie en constitue de 94 à 97%, la pulpe représente 75 à 85% du poids des baies, les pellicules de 15 à 20% et les pépins de 3 à 6% (voir tableau 1) **(Rombaut, 2013)**.

Classification :

Règne : Plante

Embranchement : *Spermatophytes*

Sous-embranchement : *Angiospermes*

Ordre : *Vitales*

Famille : *Vitaceae*

Genre : *Vitis*

Espèce : *Vitis vinifera* **(Linn ,2016)**.

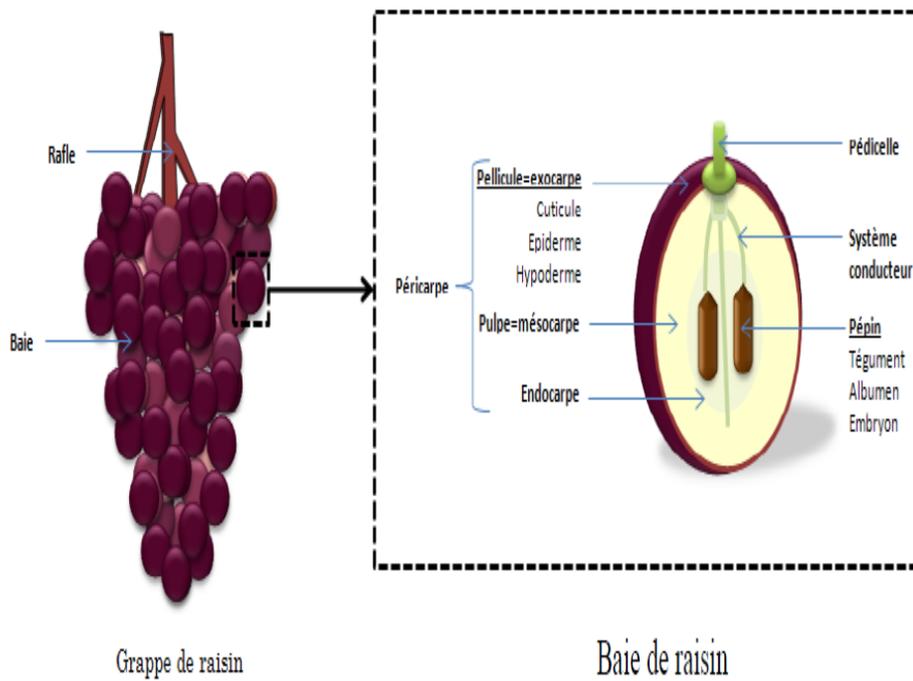


Figure 1: L'Anatomie d'une grappe et d'une baie de raisin (Doumouya, 2014)

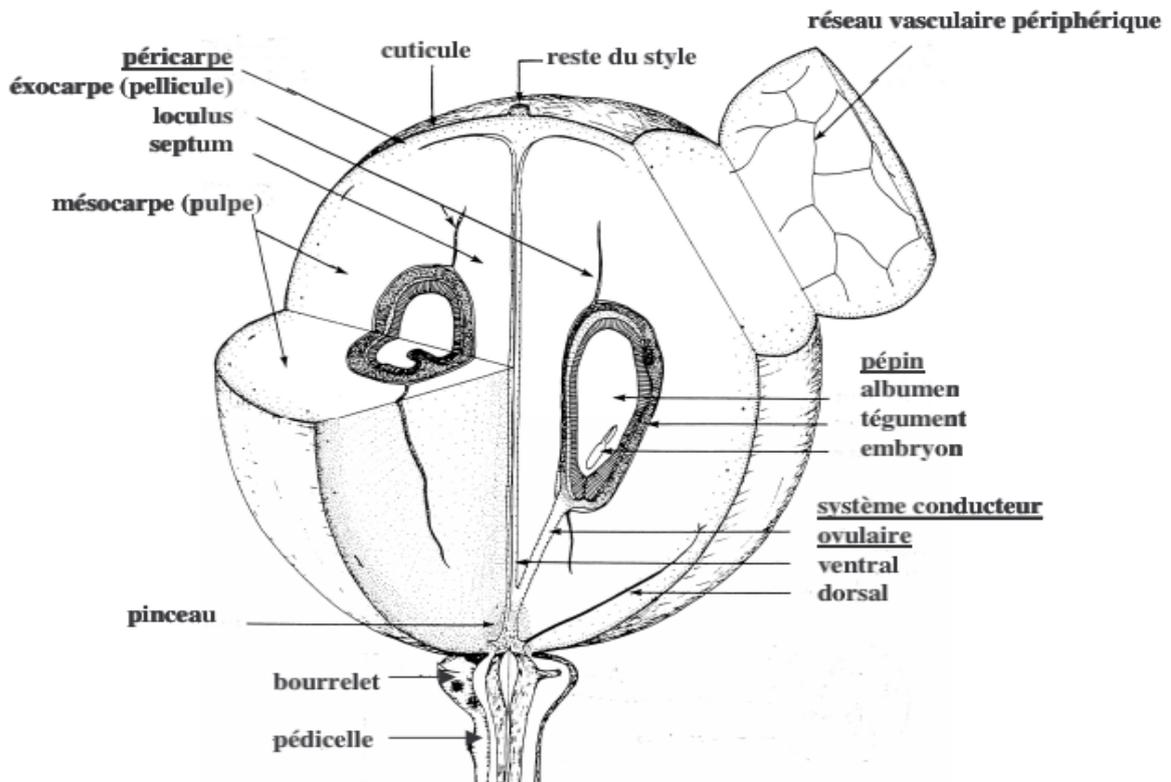


Figure 2: Schéma d'une baie (d'après Coombe, 1987)

Tableau 1: Composition des différentes parties du raisin (Toussaint,2001).

Partie	Composition
La rafle	Eau, tanins, acides
La pellicule	Matières colorantes, vitamines
La pruine	Réserve des ferments
La pulpe	Eau, sucre, acide
Les pépins	Matières oléagineuses (huile)

Le raisin est depuis longtemps réputé pour son action favorable sur la santé grâce à son contenu en vitamines, acides organiques, polyphénols (PP), minéraux et sucres facilement assimilables (**Demelin, 2012**).

En effet, ces propriétés nutritionnelles font de lui un produit de renommée mondiale qu'il soit consommé sous sa forme naturelle (fruits crus et séchés) ou pressé sous forme de vin dont les sous-produits sont transformés en dérivés pharmaceutiques, tels que les extraits d'écorces et de graines. Par exemple, l'extrait de pépin de raisin (aqueux ou alcoolisé) a un fort potentiel antioxydant, ses effets bénéfiques comprennent la modulation de l'expression des enzymes antioxydantes, la protection contre les dommages oxydatifs dans les cellules, les effets anti-athérosclérotiques et anti-inflammatoires (AI) et la protection contre certains types de cancers (**Wen et al., 2016 ; Bail et al., 2008**).

2. L'huile de pépin de raisin :

Les PR représentent 3 % du poids de la grappe. Ils devraient être au nombre de 4 par baie. Cependant dans les raisins d'une même grappe, leur nombre est variable, suite à des non-fécondations. Ils ont une forte charpente de cellulose et contiennent 5 à 8 % de tanins. Ils ont des goûts grossiers et ils contiennent entre 8 à 20 % d'huile (base sèche) (**Rombaut et al., 2015**).

Les PR font partie des graines albuminées. Chaque pépin est composé d'un embryon entouré d'un albumen. L'ensemble des trois parties du tégument (interne, intermédiaire et externe) (Figure 3) constitue la coque ligneuse du pépin, entourant l'albumen. Enfin, une fine cuticule constitue la dernière assise cellulaire du pépin. La couleur des pépins évolue du vert au marron au cours de leur développement (**Cadot et al., 2006**). Les modifications de couleur des pépins seraient dues à l'oxydation de composés phénoliques présents dans le tégument et chaque élément qui compose le PR renferme des substances indispensables et complémentaires (tableau 2).

A l'exception des polysaccharides qui se répartissent dans tous les tissus du pépin, les autres composés ont des localisations tissulaires spécifiques ; par exemple, les protéines sont exclusivement localisées dans l'albumen, de même que les lipides.

L'huile est localisée dans l'albumen des pépins et possède une répartition spécifique d'acides gras, à dominante linoléique (**Lutterodt et al., 2011 ; Pardo et al., 2009**).

Les PR contiennent les plus grandes quantités de phénoliques et de flavonoïdes, ce qu'on appelle les oligomères proanthocyanidines (OPC). Ils sont cinquante fois plus efficaces que les vitamines E et vingt fois plus que la vitamine C et ont un effet antioxydant grâce à leurs composés PP comme la catéchine, l'épicatéchine, l'acide chlorogénique et la rutine. Ils montrent également un effet antimicrobien (**Mirkarimi., 2013 ; Adamez et al., 2012 ; Butkhup, 2010**).

Tableau 2 : Composition biochimique des pépins en pourcentage de poids frais (Cabanis et al., 1998).

Composé	Teneurs exprimées en pourcentage
Eau	25 -45%
Glucides	34 -36%
Lipides	13 -20%
Polyphénols (tanins)	4 -6,5%
Matières azotées	4 - 10%
Minéraux	2 -4%

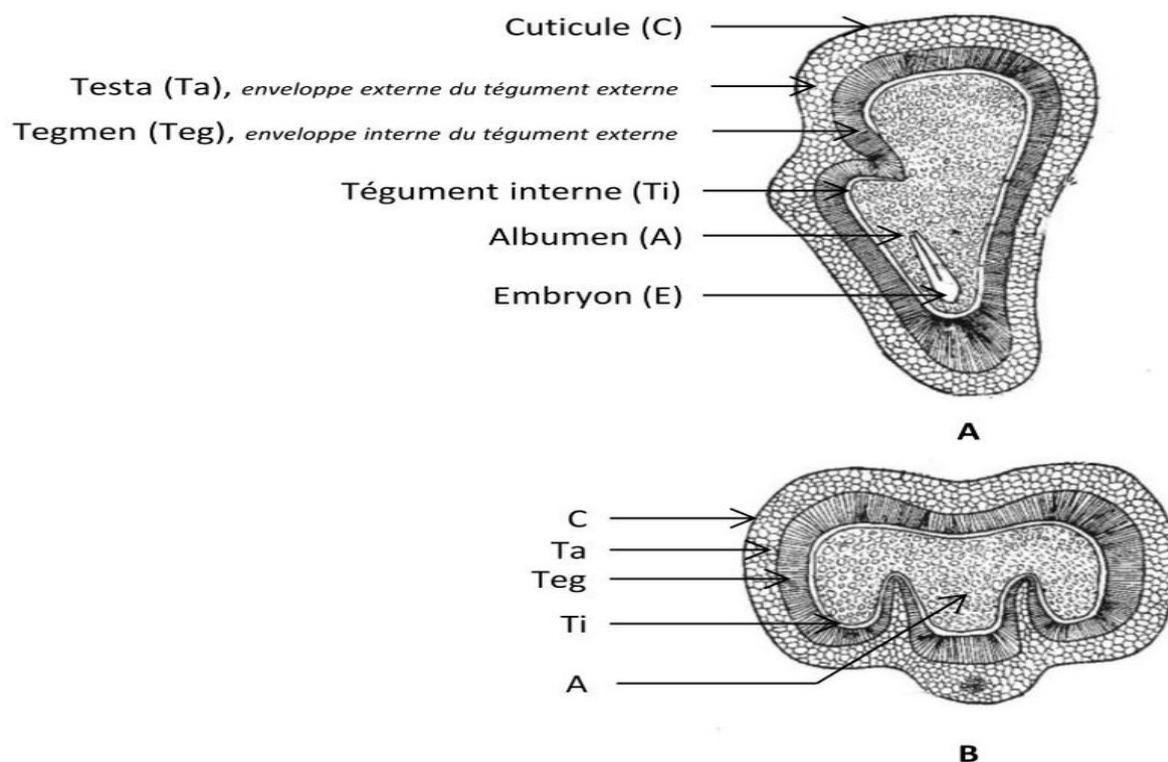


Figure 3: Représentation schématique d'une coupe de pépin de raisin à maturité, A coupe longitudinale, B coupe transversale Schéma adapté de (Pacottet, 2012).

L'huile de pépin de raisin (HPR) provient uniquement de l'extraction de ses grains. Elle est obtenue à partir de pépins nettoyés et séchés qui permettent de conserver les produits puis ils sont broyés jusqu'à l'obtention d'une poudre. Pressés à froid, les pépins libèrent la moitié de leur contenance en huile ce qui correspond à 5 et 10% du poids total du pépin. A 1 hectolitre de vin produit, correspond une quantité de pépins susceptible de fournir 0,5 litre d'huile.

On trouve les PR principalement dans le marc de raisin dont le séchage s'effectue à des températures élevées à 700°C, ou sur les pépins à des températures moins élevées (38°C-140°C). Dans tous les cas, le pépin ne doit pas être altéré par la chaleur (**Ouradou, 1998 ; Buchter-Weisbrodt, 2004 ; Boismoreau, 2005**).

Son extraction est l'une des étapes la plus importante de l'identification, de l'isolement et de la récupération des composants des déchets des produits de la cave, car il n'existe pas de méthodes d'extraction standard.

Les méthodes d'extraction sont divisées en deux catégories, conventionnelles ou traditionnelles et non conventionnelles.

Les méthodes traditionnelles utilisées pendant une très longue période comprennent l'extraction solide-liquide (ESL) ou soxhlet, la macération et l'extraction par reflux, etc (**Wang et Weller, 2006**). Dans celles-ci une grande quantité de solvant organique (hexane) est nécessaire. L'ébullition est aussi nécessaire, ce qui entraîne la perte de composants comme les PP (**Fontana et al., 2013**).

En raison de certains inconvénients, il était nécessaire de développer de nouvelles méthodes considérées comme des méthodes d'extraction non conventionnelles.

Elles comprennent des techniques telles que l'extraction de fluide supercritique (EFS), l'extraction assistée par ultrasons (EAU), l'extraction par liquide sous pression (ELP) également connue sous le nom d'extraction accélérée par solvant (ESA) et l'extraction assistée par micro-

ondes (EAM). Ces techniques nécessitent une courte durée d'extraction d'environ 1 à 60 min et moins de solvant (**Tatke et Rajan, 2014 ; Sánchez et al., 2016**).

L'EFS est une toute nouvelle méthode, caractérisée par l'utilisation de fluides supercritiques (**Bubalo et al., 2018**). Le solvant le plus utilisé est le dioxyde de carbone supercritique (SC-CO₂). De plus, il peut être également utilisé pour la récupération par volatilisation de composants liquides/solides (**Ameer et al., 2017, Santos et al., 2017**).

La méthode de l'EAU a été utilisée pour l'extraction d'anthocyanines, de phénols et d'antioxydants à partir de pépins de raisin (**Ghafoor et al., 2009**).

L'EAM est une technique efficace qui permet de convertir l'énergie électro- -magnétique en énergie thermique (**Radojkovic,2018**). Elle a également été utilisée pour l'extraction d'antioxydants naturels des sarments de la vigne ayant obtenu un rendement beaucoup plus élevé que celui obtenu par d'autres extractions conventionnelles (**Moreira et al., 2018**). L'utilisation de MAE a également été effectuée comme prétraitement pour les méthodes conventionnelles d'extraction afin d'augmenter le rendement (**Romero-Díez et al., 2019**).

Les protocoles d'extraction de l'huile peuvent améliorer les conditions pour augmenter les rendements en phénols (**Maieret al., 2009**).

La faible solubilité de l'huile claire (filtrée) dans la production de l'HPR pourrait être attribuée à la nature hydrophile des PP dans l'huile (**Rombaut et al., 2015**). En ce qui concerne la composition en acides gras (AG), l'acide linoléique (ALI) appartient au groupe des AG polyinsaturés (AGPI) la plus abondante dans les HPR (**Shinagawa et al., 2015 ; Lutterodt et al., 2011**).

Tableau 3:: composition en acide gras de l'huile de pépin de raisin (Orsavova et al., 2015) ; (Monserrat et al., 2014).

Nom commun de l'acide gras	Nomenclature biochimique	Répartition (%)
Acide palmatique	C16 :0	7 – 9
Acide stéarique	C18 :0	2 – 6
Acide oléique	C18 :1 cis (n-9)	13 – 24
Acide linoléique	C18 :2 cis (n-6)	60 – 75
Acide α – linoléique	C18 :3 (n-3)	0 – 2
Acide arachidique	C20 :0	0,15 - 0,59
Acide arachidonique	C20 : 4	

L'acide oléique, un AG monoinsaturé (AGMI), se trouve également en grande partie dans l'HPR, et les acides gras saturés (AGS) sont présents en plus petites quantités. Chaque cépage et son huile ont une composition d'AG différente ; (tableau3) (Shinagawa et al.,2015).

L'HPR contient une grande quantité de composés phénoliques, y compris les flavonoïdes, les caroténoïdes, les acides phénoliques, les tanins et les stilbènes (Duba et al., 2015). Il contient également l'acide gallique, la catéchine, l'épicathecine, les OPC et les trans-résvératrol qui sont connus pour leurs bioactivités antioxydantes et ont été signalés comme étant impliqués dans un large éventail d'activités biologiques. Ils sont surtout connus pour leurs propriétés antioxydantes et sont aussi responsables de la stabilité des huiles en empêchant leur oxydation

et contribuent également à améliorer la valeur nutritionnelle et la qualité des huiles comestibles **(Rombaut et al., 2015)**.

L'HPR est principalement utilisée pour sa valeur nutritionnelle et ses caractéristiques diététiques. Elle peut empêcher la formation de lésions athéroscléreuses et réduire le cholestérol et les lipides sanguins. En raison de sa teneur élevée en vitamine E polyinsaturée, OPC et AG, elle est aussi utilisée dans le domaine de la beauté pour protéger la peau et d'améliorer sa structure, de resserrer les tissus et de guérir les fissures. En agissant sur les radicaux libres, le vieillissement prématuré des cellules peut être évité : ce qui peut retarder l'apparition des rides et combattre le relâchement cutané **(Bruneton, 2009 ;Boismoreau, 2005 ; Buchter-Weisbrodt, 2004 ;Ouradou, 1998)**.

3. Le stress oxydatif

Le stress oxydant (SO) correspond à un déséquilibre entre le niveau de production des espèces réactives de l'oxygène (ERO) et la capacité des cellules à les neutraliser par leurs systèmes de défense antioxydant (figure 4) (Moniczewskiet al., 2015 ; Perssonet al., 2014).

Ce SO peut causer des dommages oxydatifs au niveau des macromolécules biologiques importantes telles que les acides nucléiques, des lipides et les protéines cellulaires (Pisoschi et Pop, 2015; Smagaet al., 2015). Chez l'homme, le SO est responsable de l'inflammation et de nombreuses pathologies notamment la maladie d'Alzheimer, de parkinson, de l'athérosclérose et du cancer (Berger,2006).

Donc, pour lutter contre ce SO les cellules doivent être dotées d'un système d'antioxydant (Cardin, 2008 ; Kardehet al., 2014).

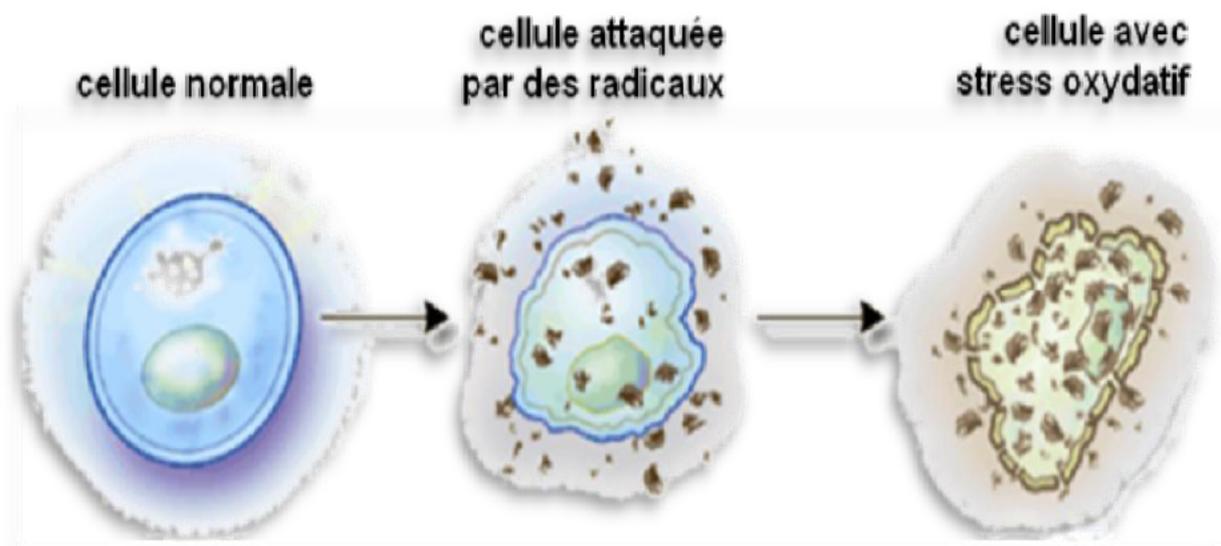


Figure 4: l'effet du stress oxydatif sur la cellule (Benjamin, 2014).

Les ERO, pouvant être de nature radicalaire ou non sont produites naturellement par le métabolisme cellulaire, ces espèces sont des sous-produits toxiques du métabolisme normal de l'oxygène (**Migdal et Serres, 2011**).

Ces ERO sont générées lors des processus aérobies mais aussi lors d'une pratique physique intense ou suite à une exposition à certaines substances chimiques (toxines, polluants) ou à des radiations (UV) (**Poljsak et Milisav, 2013**).

Ces ERO, sont aussi produites lors de la réaction de réduction de la molécule d'oxygène (O_2) en molécule d'eau (H_2O) pendant le processus respiratoire. En effet, O_2 est réduit, progressivement, en acceptant les électrons un à un, conduisant à la formation d'une série d'espèces réactive intermédiaires (**Pisoschi et Pop, 2015**).

En premier lieu, la réduction de l' O_2 conduit à la formation de l'anion superoxyde (O_2^-), ensuite, l' O_2^- va subir une dismutation sous l'action du superoxyde dismutase (SOD), qui est une enzyme antioxydante, pour former le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). La catalase (CAT) est une enzyme antioxydante qui va détoxifier l' H_2O_2 en le transformant en radical hydroxyl (OH) qui sera réduit par la suite en une molécule d' H_2O (**Klaassen et Amdur, 2013**).

Un antioxydant est une molécule qui permet de prévenir la synthèse des ERO en inhibant l'initiation des chaînes réactionnelles ou en les désactivant directement (**Desmier, 2016**).

En effet, le terme antioxydant désigne toute substance qui, même à faible concentration par rapport à celle du substrat oxydable, retarde ou inhibe significativement l'oxydation de ce substrat (**Dellatre, 2005**).

Les antioxydants peuvent être d'origine synthétique ou bien naturelle (on les trouve dans les fruits, les légumes, les céréales et les boissons) (**Alfano et al., 2018**). Les flavonoïdes, les

tanins, les coumarines, les curcuminoïdes, les xanthons, les phénoliques et les terpenoïdes ont une plus forte activité antioxydante que celle des antioxydants synthétiques (**Jeong et al., 2004**).

Les antioxydants sont un groupe hétérogène composé de systèmes antioxydants endogènes enzymatiques comprenant les superoxydes de dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (Gpx), la glutathion réductase (GSH) et la glutathion S-transférase (GST). Les catalases transforment l'eau hydrogénée en eau et en oxygène et le superoxyde dismutase (SOD) neutralise les superoxydes en oxygène et eau hydrogénée. Ces enzymes font partie des premières lignes de défense contre les ERO (**Rochat, 2014**). (Figure 5) Ils sont aussi composés de systèmes antioxydants Exogène enzymatiques ou non, de vitamines, d'oligo-éléments (Le cuivre, le zinc, le manganèse, le sélénium et le fer) ou encore de PP (**Raaz et al., 2014**).

La SOD catalyse la dismutation de l' O_2^- en H_2O_2 . Elle existe sous trois isoformes qui se différencient par leur localisation cellulaire et par leur cofacteur métallique : une forme cytosolique et nucléaire associée aux ions cuivre et zinc (Cu/Zn-SOD), une forme mitochondriale associée au manganèse (Mn-SOD) et une forme extracellulaire (EC-SOD).

Il a été récemment montré que la Cu/Zn-SOD était également présente dans l'espace inter-membranaire (**Okado-Matsumoto et Fridovich, 2001 ; Sturtz et al., 2001**). La distribution de ces différentes isoformes varie selon le tissu. Dans le muscle, environ 65 à 85% de l'activité de la SOD se trouvent dans le cytosol tandis que les 15 à 35% restants sont localisés dans les mitochondries.

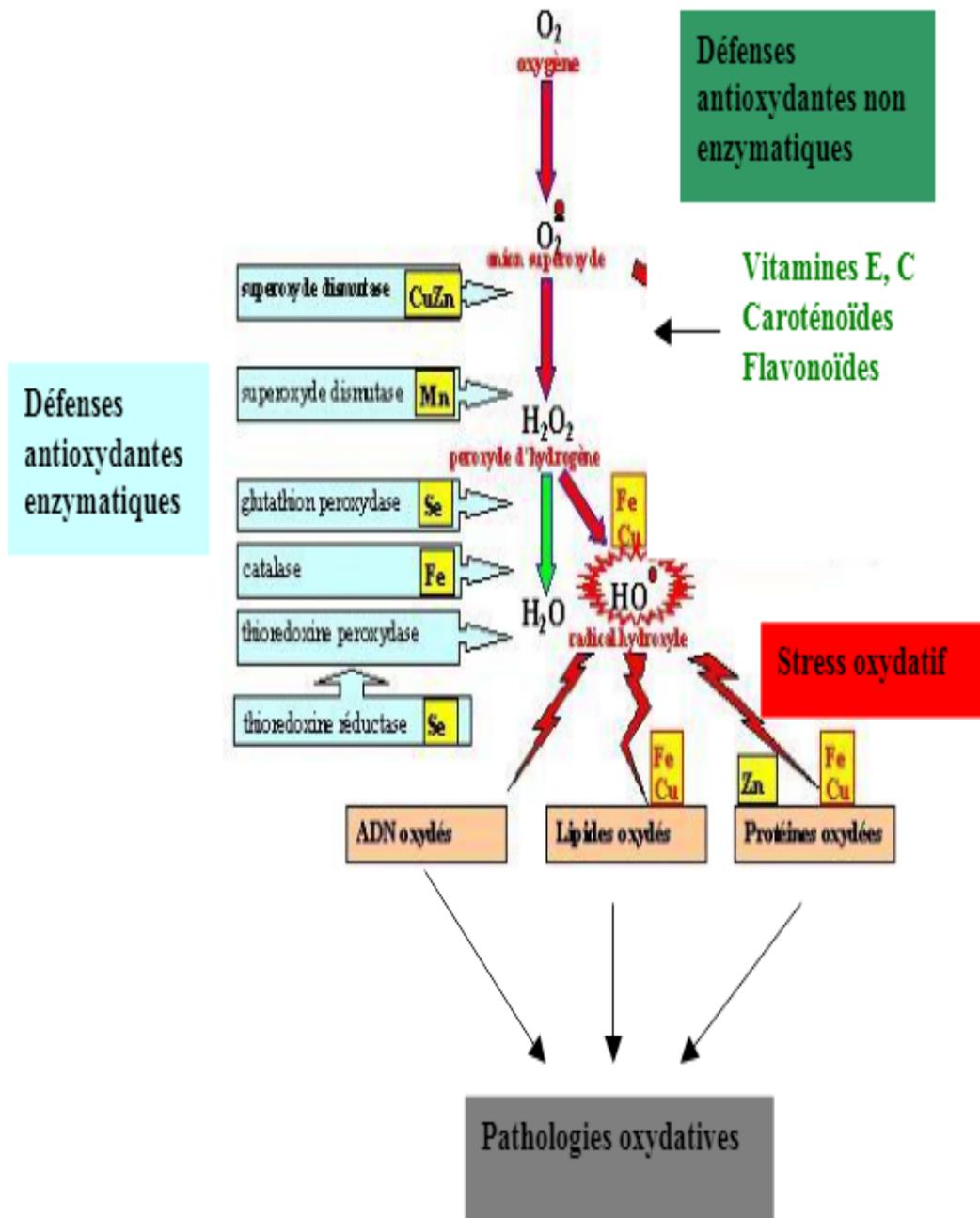


Figure 5: Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants et de leurs cofacteurs métalliques (Lamamra, 2016)

La glutathion peroxydase (Gpx) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du H_2O_2 en H_2O et O_2 . Lors de cette réaction, deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion-disulfure (GSSG) (**Mates et al., 1999**).

Il existe également une glutathion peroxydase associée à la membrane mitochondriale, la phospholipide-hydroperoxyde glutathion peroxydase (PHGpx) qui est spécifiquement impliquée dans la diminution de la peroxydation lipidique (**Mates et al., 1999 ; Nomura et al., 2000**).

La glutathion réductase, quant à elle, a pour rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG grâce au NADPH qui est utilisé comme donneur d'électrons. En effet, la concentration cellulaire en glutathion étant limitée, il est nécessaire de le réduire constamment pour que la Gpx maintienne sa fonction. Ces deux enzymes sont présentes dans le cytosol et dans les mitochondries.

La catalase est également responsable de l'élimination d' H_2O_2 par une transformation en H_2O et O_2 . Contrairement à la Gpx, l'affinité de la catalase pour l' H_2O_2 est élevée seulement lorsque les teneurs en peroxyde d'hydrogène sont accrues (**Mates et al., 1999**). Cette enzyme est abondante dans le foie et les globules rouges.

Les vitamines E (α -tocophérol) et C (acide ascorbique) ont une grande importance dans la lutte contre le SO. La vitamine E étant liposoluble présente en grande quantité dans les huiles, elle se fixe aux membranes cellulaires et peut ainsi séquestrer les radicaux libres empêchant la propagation des réactions de peroxydation lipidique (**Evans, 2000 ; Packer et al., 1997**).

De nombreuses études ont été réalisées pour élucider le rôle de la vitamine E dans la lutte contre le cancer. Jusqu'à la dernière décennie, l'accent était mis sur l' α -tocophérol et ses effets anticancéreux (**Abraham et al., 2018**).

La vitamine C, hydrosoluble, se trouve dans le cytosol et dans le fluide extracellulaire ; elle peut capter directement les anions O_2^- et OH. Toutefois la vitamine C est capable de piéger des

radicaux libres mais son intérêt majeur c'est son pouvoir antioxydant qui réside en sa capacité à régénérer la vitamine E au sein de la membrane **(Fabre et al., 2015)**.

Les PP sont très largement représentés dans le règne végétal. Ce sont des composés phytochimiques naturels qui servent de défense contre les rayons ultraviolets, les oxydants et les agents pathogènes **(Bahadoran et al., 2013)**.

Ils sont présents dans les aliments à base de plantes et donc dans notre alimentation. Les composés phénoliques les plus courants dans l'alimentation humaine sont les acides phénoliques, les flavonoïdes et les proanthocyanidines (tanins). Ils ont au moins un cycle aromatique avec un ou plusieurs groupes hydroxyles et peuvent être classés comme flavonoïdes et non flavonoïdes **(Del Rio et al., 2012)**.

Les PP jouent un rôle important, ils sont capables d'interagir avec les métaux de transition, notamment avec le fer et le cuivre **(Moran et al., 1997)**. La formation de complexes chélateurs stables et inertes est un mécanisme antioxydant. Leur étude a été croissante ces dernières décennies en raison de leurs bienfaits sur la santé, notamment grâce à leur pouvoir antioxydant mais aussi dans la prévention ou le traitement de nombreuses pathologies, ils ont aussi des effets anti-inflammatoires et antiallergiques.

Plus important encore, les PP sont des antioxydants puissants qui empêchent le SO et réduisent le risque de cancer, de troubles neurodégénératifs et de maladies cardiovasculaires **(scalbert et al., 2005 ; Petti et scully., 2009 ; paszkiewicz et al., 2012)**.

Malgré ces bienfaits, la plupart des PP ne sont pas facilement absorbés par l'intestin grêle et s'accumulent en petites quantités dans les tissus corporels **(Manach et al., 2004)**.

4. L'activité biologique de l'huile de pépins de raisin

L'activité antioxydante de l'HPR est capable d'atténuer les conditions de stress oxydatif, d'éliminer les ERO, d'inhiber les lipides oxydants et de réduire la formation d'hydroperoxyde dans les maladies contemporaines **(Shinagawa et al., 2015)**.

La propriété bioactive la plus notable des composés phénoliques est leur capacité antioxydante. Elle a été largement étudiée dans des EPR **(Maria et al., 2020)**. La capacité antioxydante la plus élevée, mesurée par un test d'absorbance des radicaux oxygénés, a été trouvée dans les PR, elle est liée à la teneur élevée en acide gallique, en PP, en quantités élevées d'AG essentiel, en catéchine, en épicatechine, en procyanidines et en proanthocyanidines dans les PR et HPR. Ces derniers seraient de bons agents préventifs cellulaires contre les dommages oxydatifs de l'ADN et l'apoptose par induction d'enzymes antioxydantes endogènes **(Hernández et al., 2009)**. Ils peuvent être le résultat de la combinaison synergique de ces composés phénoliques **(khurane et al., 2013)**. On peut considérer que les PP sont des agents de restauration, leur action antioxydante est 4 à 5 fois plus importante que celle de la vitamine C et de la vitamine E **(Nikolaishvili et Lomtadze, 2018 ; Ismail et al., 2015)**.

L'HPR a un effet toxique sur certains agents pathogènes, suggérant une fonction antimicrobienne. En fait, l'huile extraite des graines de raisin avait un effet inhibiteur sur la croissance de *Staphylococcus aureus* et *E. coli* **(Rotava et al., 2009 ; Bayard et al., 2006)**.

L'activité antimicrobienne déjouée par des composés phénoliques, tels que le resvératrol, implique l'induction de dommages oxydatifs à la membrane bactérienne, en particulier *E. coli*, sans affecter les cellules hôtes. Ceux-ci suggèrent que l'utilisation du resvératrol aiderait les thérapies dans lesquelles les antibiotiques sont inefficaces **(Subramanian et al., 2014)**.

L'inflammation est une réponse défensive des tissus vivants avec le système vasculaire contre les facteurs de dommages **(Wang, 2020)**.

Les composants hydrophiles et lipophiles de l'HPR contribuent à la récupération des processus inflammatoires qui se produisent lors de nombreuses maladies chroniques. Les composés phénoliques sont connus pour moduler l'expression génique anti-inflammatoire, influençant plusieurs voies cellulaires, y compris la libération d'acide arachidonique (AA), la production de cytokines ou l'activité de la NO (oxyde nitrique) synthase (**Santangelo et al., 2007**). Les tocotriénols, isomères de la vitamine E, peuvent influencer l'inflammation adipeuse liée à l'obésité selon les preuves dans les lignées cellulaires (**Zhao et al., 2015**). Les conditions d'inflammation affectent également la résistance à l'insuline et certaines études ont démontré l'influence bénéfique de l'HPR chez l'homme affecté en fonction de la présence de phénols et de tocotriénols (**Shinagawa et al., 2015 ; Irandoost et al., 2013 ; Lai et al., 2014**).

Les phytostérols, peuvent empêcher la libération de médiateurs pro-inflammatoires par le macrophage oxydé et stimulé par les lipoprotéines de faible densité LDL oxydé pendant le SO et la synthèse des eicosanoïdes (**Shinagawa et al., 2015**).

Les PP présents dans HPR sont capables d'inhiber la libération d'AA, responsables de la production de leucotriènes et de prostaglandines, ce qui à leur tour active la réponse inflammatoire (**Santangelo et al., 2007**).

L'HPR a été signalée comme un complément alimentaire approprié qui peut prévenir ou améliorer les troubles physiologiques liés aux maladies chroniques (**Mameghani et al., 2020 ; Tang et al., 2018 ; Garavaglia et al., 2016**).

Les pp naturels se trouvant dans l'HPR ont une activité anticancéreuse prometteuse. En ce qui concerne les applications cliniques, elle a été utilisée comme base de nanoporteurs lipidiques pour optimiser l'efficacité thérapeutique des médicaments antitumoraux et d'où sa toxicité (**Lacatusu et al., 2015**).

De nombreuses études se sont concentrées sur le potentiel cardioprotecteur de l'HPR. Chez le rat, il a été postulé que l'HPR abaisse les niveaux de cholestérol (**Asadi et al., 2010**).

D'autres études ont souligné le rôle des PP et des phytostérols en tant que nutraceutiques naturels soutenant les thérapies dans les pathologies cardio-vasculaires (**Scognamiglio et al., 2019**).

En outre, il a été remarqué que l'acide linoléique, abondant en L'HPR peut promouvoir la santé cardiovasculaire dans les expériences animales, montrant un potentiel en tant que complément alimentaire et une activité neuroprotectrice chez les animaux atteints de la maladie d'Alzheimer (**Berahmand et al., 2020 ; Kolar et al., 2019**).

L'huile s'est avérée prometteuse en raison de ses effets antidiabétiques. L'activité antiapoptotique de l'huile était particulièrement importante. Les résultats de l'expérience ont montré que L'HPR, qui contenait 87 % d'acides gras insaturés, était capable de réduire de manière significative l'apoptose des cellules bêta pancréatiques. Les résultats de l'étude ont montré que L'HPR peut protéger les cellules bêta pancréatiques. Son activité protectrice peut être associée aux voies mitochondriales du réticulum endoplasmique. Par conséquent, il semble être un complément alimentaire efficace ou un médicament alternatif pour les patients diabétiques et conduit à une réduction de l'apoptose et à un dysfonctionnement des cellules bêta (**Lai et al., 2014**).

Matériels et Méthodes

Le travail a été effectué préalablement par l'équipe de recherche du laboratoire (Ppabionut) de l'université de Tlemcen.

Pour étudier les effets de l'HPR *in vitro* sur le statut oxydant/antioxydant, ce travail a été réalisé sur des lymphocytes humains sur lesquelles l'HPR a été additionné en trois concentrations différentes dont C1, C2 et C3 qui correspondent à 4 µg/ml, 8 µg/ml et 25 µg/ml respectivement.

1. Extraction de matériel végétal (pépins de raisin)

Les PR récupérés des déchets du processus de fabrication vinicole ont été rincés et séchés dans l'obscurité. Après, ils ont été réduits en poudre à l'aide d'un mortier et conservés à l'abri de la lumière pour des analyses ultérieures.

2. Épuisement des pépins de raisin avec l'éthanol :

L'opération consiste à épuiser le matériel végétal au contact d'un solvant. L'EPR à analyser, a été obtenu comme suit :

Dans un ballon à Soxhlet, 10g de matériel végétal sont ajoutés à 60 ml d'éthanol.

L'ensemble y est resté pendant une heure. Le mélange est ensuite filtré et l'extrait éthanolique est soumis aux tests.

Dans une fiole : 10g de matière végétale sont ajoutés à 60 ml d'éthanol, la préparation a été mise sur une plaque chauffante pendant 48h. Après filtration, le filtrat est récupéré.

3. Isolement des lymphocytes humains :

L'isolement des lymphocytes se fait à partir d'un prélèvement sanguin d'hommes volontaires, par centrifugation dans un gradient d'Histopaque (Sigma). L'histopaque, dont la densité est de 1,075, permet l'agrégation des hématies. La migration différentielle durant la centrifugation résulte en la formation de différentes couches contenant les différents types de cellules sanguines. Ainsi, les globules rouges et les granulocytes sédimentent complètement et se retrouvent dans le culot. Les lymphocytes ayant une densité inférieure à celle d'histopaque se trouvent à l'interface entre l'histopaque et le plasma après centrifugation. Ils sont par contre contaminés par d'autres cellules à sédimentation lente (Monocytes, plaquettes). Les lymphocytes sont récupérés de l'interface puis sont lavés pour éliminer les contaminants (Histopaque, plasma, plaquettes..) Le lavage se fait avec une solution saline équilibrée.

Après mélange et centrifugation, le surnageant est éliminé. Le lavage est recommencé deux fois, et les lymphocytes isolés sont prêts à l'emploi. Les lymphocytes lavés sont par la suite remis en suspension dans 400µl de milieu de culture RPMI 1640.

Afin de tester la viabilité des cellules isolées, 50µl de cette suspension cellulaire sont prélevés dans un tube sec et sont mélangés à 50µl d'une solution de bleu de trypan 0,4 % et 50µl de milieu RPMI 1640. La numération cellulaire est effectuée sur une chambre quadrillée «Cellule de Malassez ». Par la suite, la suspension cellulaire est ajustée à une concentration de 4.10⁶ cellules/ml.

4. Détermination de la prolifération lymphocytaire par la méthode du MTT :

La méthode du MTT est une méthode colorimétrique basée sur la capacité des enzymes mitochondriales (succinate déshydrogénase) dans les cellules vivantes de transformer les sels de tétrazolium (couleur jaune) en produits insolubles de formazan (couleur bleue violacée).

La concentration de Formazan obtenue est directement proportionnelle au nombre de cellules présentes dans la suspension cellulaire. Cette technique permet de mesurer la viabilité

et la prolifération lymphocytaire, et les résultats sont parallèles à ceux obtenus par la méthode de référence utilisant la thymidine radioactive incorporée dans l'ADN (**Mosmann, 1983**).

La solution de MTT [3-(4,5-Dimethyl thiazol-2-yl)-2,5-diphenyl tétrazolium- -bromide] (Sigma, USA) est préparée à une concentration de 5 mg/ml dans le tampon phosphate (PBS, PH 7.5), filtrée puis conservée à 4° C à l'abri de la lumière.

Après isolement des lymphocytes, une suspension cellulaire de 4x10⁶ cellules/ml sert à la préparation de la gamme étalon suite à différentes dilutions.

5. Détermination des marqueurs du stress oxydatif au niveau des lymphocytes :

5.1. Mesure de la Lactate déshydrogénase libérée dans les lymphocytes :

La mesure de l'activité de l'enzyme lactate déshydrogénase (LDH) dans le milieu de culture après les différentes incubations représente un marqueur de l'endommagement des cellules. L'augmentation de l'activité de cette enzyme dans le surnageant des cultures des cellules permet de détecter une altération de la perméabilité membranaire et par conséquent une mesure de la cytotoxicité. La détection colorimétrique de la sécrétion de la LDH se fait par le kit LDH (SIGMA-ALDRICH) dont le principe suit deux étapes.

Dans une première étape, la LDH catalyse la réduction du NAD⁺ en NADH et H⁺ par l'oxydation du lactate en pyruvate.

Dans une seconde étape de la réaction, la LDH utilise le NADH et H⁺ formés pour catalyser la réduction du sel de tétrazolium en un précipité hautement coloré qui absorbe à 450 nm. La quantité de précipité «formazan» produite est proportionnelle à la quantité de LDH libéré dans le milieu de culture.

5.2. Détermination des taux en Glutathion réduit des lymphocytes :

Les taux en Glutathion réduit (GSH) sont mesurés par une méthode colorimétrique suivant le protocole du Kit BIOXYTECH GSH-400 (OXIS International, Inc., Portland, OR, USA).

Les lymphocytes sont suspendus dans l'acide métaphosphorique (5%, P/V). Après centrifugation à 3000g pendant 10 min, le surnageant est mélangé au tampon phosphate de potassium contenant l'acide diéthylentriamine, Penta-acétique et le lubrol (PH 7,8). Le chromogène est par la suite ajouté dans le milieu réactionnel. Le mélange est incubé à 25°C pendant 10min à l'abri de la lumière. La lecture se fait à 400 nm. Les concentrations en GSH sont obtenues grâce à une courbe étalon préparée avec le GSH standard.

5.3. Détermination de l' activité de la Catalase des lymphocytes :

Cette activité enzymatique est mesurée dans le lysat lymphocytaire par analyse spectrophotométrique du taux de la décomposition du peroxyde d'hydrogène (Aebi, 1974). En présence de la Catalase (CAT), la décomposition du peroxyde d'hydrogène conduit à une diminution de l'absorption de la solution de H₂O₂ en fonction du temps. Après incubation, les concentrations du H₂O₂ restants, sont déterminées à partir d'une gamme étalon de H₂O₂. La lecture se fait à 420 nm. L'activité de la catalase est exprimée en Unité/ ml ou en Unité/mg de protéine.

5.4. Teneurs en Malondialdehyde des lymphocytes :

Le malondialdehyde (MDA) est dosé au niveau du lysat lymphocytaire en utilisant l'acide thiobarbiturique selon la méthode de Draper et Hadley (1990).

5.5. Teneurs en Protéines Carbonylées des lymphocytes :

Les protéines carbonylées (PCAR) (marqueurs de l'oxydation protéique) sont mesurées dans le lysat lymphocytaire par la réaction au 2,4- dinitrophénylhydrazine selon la méthode de Levine et al. (1990). La réaction aboutit à la formation de la dinitrophényl hydrazone colorée.

La concentration des groupements carbonylés est déterminée par lecture à des longueurs d'onde de 350 et 375 nm.

6. Analyse statistique :

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm erreur standard. L'analyse statistique est effectuée en utilisant le logiciel STATISTICA (version 4.1, Statsoft, Paris, France). Les multiples comparaisons sont réalisées par le test ANOVA.

Résultats et Interprétations

1. Effet de l'HPR sur le nombre total des lymphocytes (NLT%) :(Figure 06)

Au début de l'expérience, la prolifération basale (Pb) des lymphocytes était à 100% (conditions normaux).

Après l'addition du Concavaline A (Con A) qui est un agent mitogène spécifiques des lymphocytes T, leur nombre a augmenté d'une manière exponentielle jusqu'à 191,44%. En présence de l'oxydant ; dans notre cas H_2O_2 le NLT a diminué d'une manière hautement significative jusqu'à 66,84% comparé à la PB + Con A.

A l'ajout de l'HPR à une concentration C3 au milieu de culture contenant les lymphocytes + Con A + H_2O_2 , le NLT a augmenté d'une manière hautement significative comparé à la Pb + Con A + H_2O_2 .

Cependant, la prolifération des lymphocytes est réduite d'une manière hautement significative par cet extrait à une concentration C2. Mais cette réduction s'apparait non significative à C1 par rapport à C3 et C2.

2. Évaluation de la lactate déshydrogénase (LDH) : (Figure 07)

La teneur de LDH lymphocytaires diminue en présence de l'agent mitogène (Con A) par rapport à la prolifération basale.

A l'ajout du H_2O_2 , le taux de LDH lymphocytaire a augmenté d'une manière exponentielle comparé à la prolifération basale.

En ajoutant une concentration C3 d'HPR au milieu de culture contenant les lymphocytes, le Con A et l' H_2O_2 , on a constaté une réduction significative du taux d'LDH lymphocytaire. La concentration C2 a marqué une augmentation significative du LDH, ainsi que C1 provoque une augmentation hautement significative du LDH.

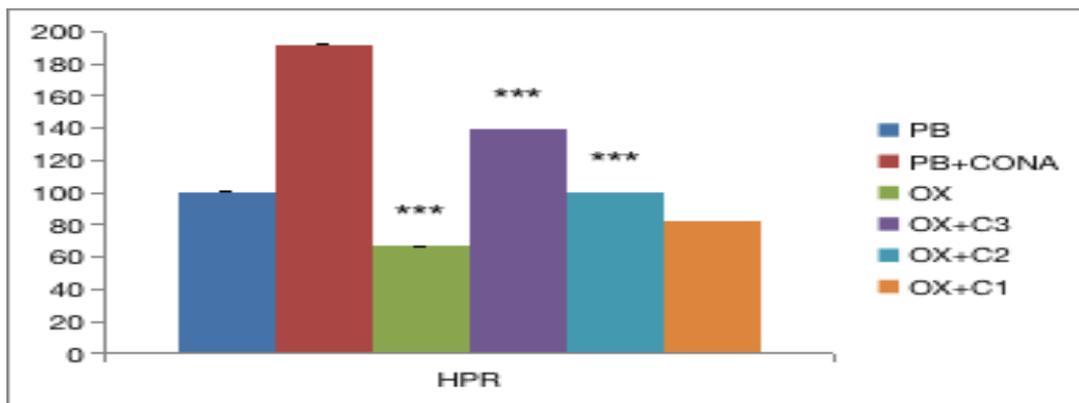


Figure 6: Effet des différentes concentrations de l'HPR sur le nombre total des lymphocytes (NLT%).

HPR : L'huile de pépin de raisin, **NLT** : nombre des lymphocytes T, **PB** : prolifération basale, **PB+CONA** : prolifération basale + concovaline A., **OX** : H₂O₂, **OX+ C3** : H₂O₂ + HPR diluée à 1/10, **OX+ C2** : H₂O₂ + HPR diluée à 1/50, **OX+C1** : H₂O₂ + HPR pure. ***P** < 0,05 significative, ****P** < 0,01 Très significative, *** **P** < 0,001 Hautement significative.

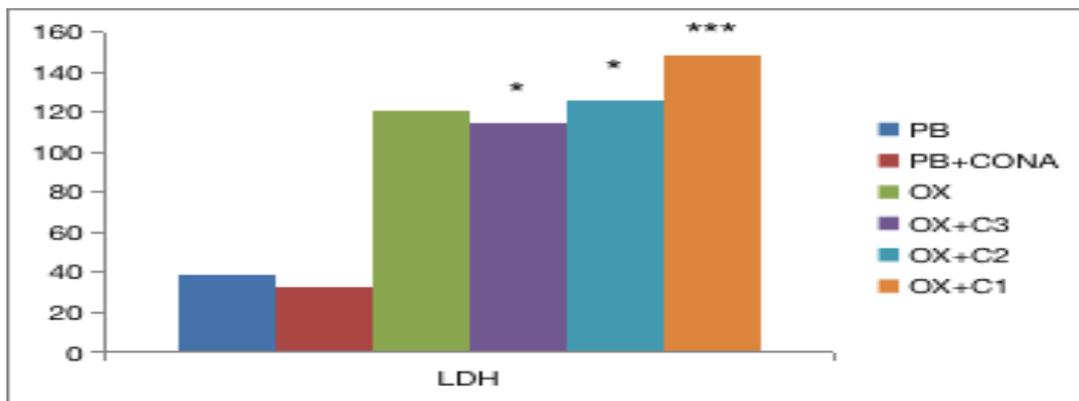


Figure 7: Effet des différentes concentrations de l'HPR sur le taux de la LDH.

LDH : lactate déshydrogénase, **PB** : prolifération basale, **PB+CONA** : prolifération basale + concovaline A., **OX** : H₂O₂, **OX+ C3** : H₂O₂ + HPR diluée à 1/10, **OX+ C2** : H₂O₂ + HPR diluée à 1/50, **OX+C1** : H₂O₂ + HPR pure. ***P** < 0,05 significative, ****P** < 0,01 Très significative, *** **P** < 0,001 Hautement significative.

3. Évaluation de l'état d'oxydation via les marqueurs du stress oxydatif

3.1. Évaluation de la peroxydation des lipides (Figure 08)

Les teneurs lymphocytaires en MDA ne varient pas soit à la prolifération basale ou après l'ajout de Con A.

Cependant, la teneur en MDA est diminuée très significativement à la concentration C3.

Par ailleurs, une augmentation hautement significative a été observée au niveau des teneurs lymphocytaires en MDA en présence de l'HPR à C2 et à C1.

3.2. Évaluation de la peroxydation des protéines (Figure 09)

Les résultats montrent que la teneur lymphocytaire en PCAR augmente en présence de l'agent mitogène comparé à la prolifération basale.

L'agent oxydant H₂O₂ a marqué une réduction hautement significative du PCAR. Cependant, à une concentration C3 la teneur en PCAR a diminuée significativement.

Par ailleurs, une augmentation hautement significative a été observée au niveau des teneurs lymphocytaires en PCAR en présence de la concentration C1 de l'HPR.

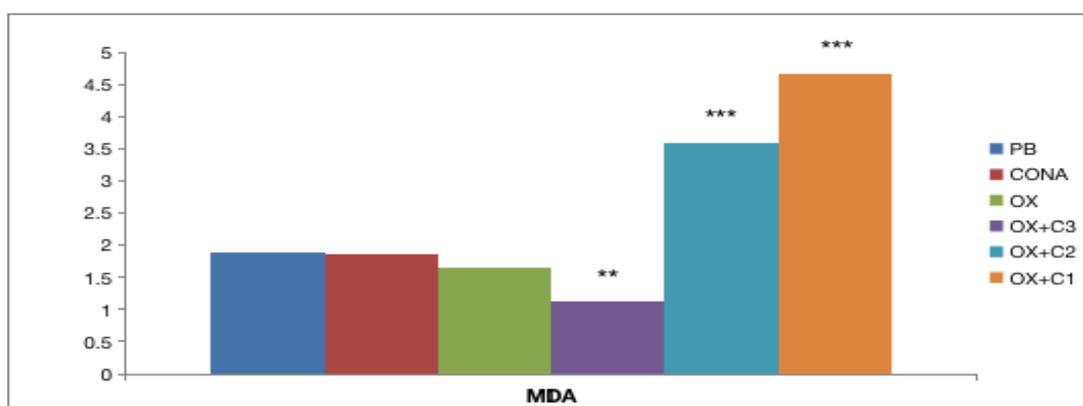


Figure 8: Effet des différentes concentrations de l'HPR sur les teneurs des lymphocytes en MDA.

MDA :malondialdéhyde ,**PB** : prolifération basale , **PB+CONA** : prolifération basale+ concovaline A.**OX** :H₂O₂, **OX+ C3** :H₂O₂+HPR diluée à 1/10,**OX+C2** :H₂O₂+HPR diluée à 1/50. **OX+C1** : H₂O₂ + HPR pure.***P** < **0,05** significative , ****P** < **0,01** Très significative, *** **P**< **0,001**,Hautement significative.

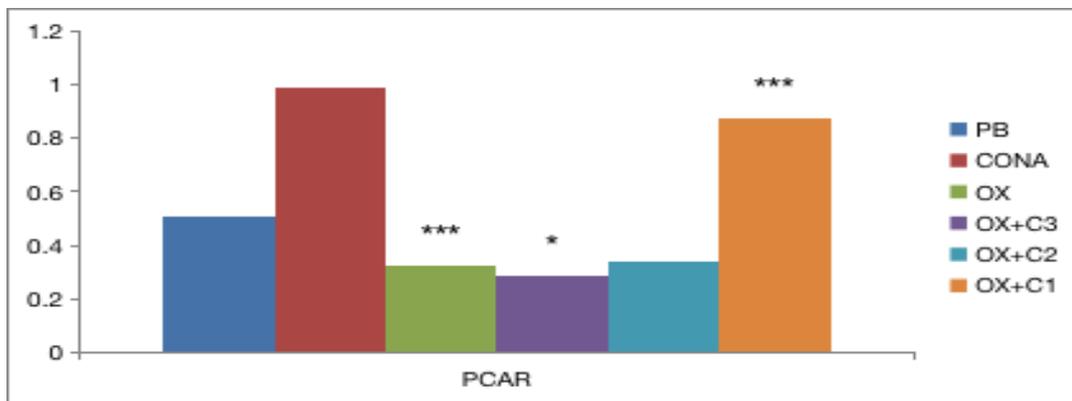


Figure 9: Effet des différentes concentrations de l’HPR sur les teneurs lymphocytes en PCAR.

PCAR : protéines carbonylées, **PB** : prolifération basale, **PB+CONA** : prolifération basale + concovalineA.**OX** : H₂O₂, **OX+ C3** : H₂O₂ + HPR diluée à 1/10,**OX+ C2** : H₂O₂ + HPR diluée à 1/50,**OX+C1** : H₂O₂ + HPR pure.***P** < **0,05** significative ,****P** < **0,01** Très significative , *** **P**< **0,001** Hautement significative.

4. Évaluation des antioxydants enzymatiques endogènes

4.1. Évaluation de l’ activité du glutathion réduit (GSH) : (Figure 10)

Les teneurs lymphocytaires en GSH augmentent en présence de l’agent mitogène (Con A) comparées à la prolifération basale.

En présence de l’agent oxydant H₂O₂, l’activité enzymatique du GSH a diminuée d’une manière hautement significative, cette diminution est non significative à la concentration C3 et significative à C2 d’HPR.

En revanche, une concentration C1 d'HPR montre une augmentation hautement significative de l'activité du GSH.

4.2. Évaluation de l' activité de la catalase (CAT) : (Figure 11)

L'activité enzymatique de la CAT au niveau des lymphocytes augmente en présence d'agent stimulant (Con A) comparée à la prolifération basale. Cependant, les résultats montrent une diminution hautement significative de l'activité de la CAT en présence d'OX.

Ainsi, qu'aux concentrations C3 et C2 de l'HPR, la CAT a augmenté d'une manière hautement significative.

En revanche, l'activité de la CAT lymphocytaire à C1 a diminué d'une manière hautement significativement.

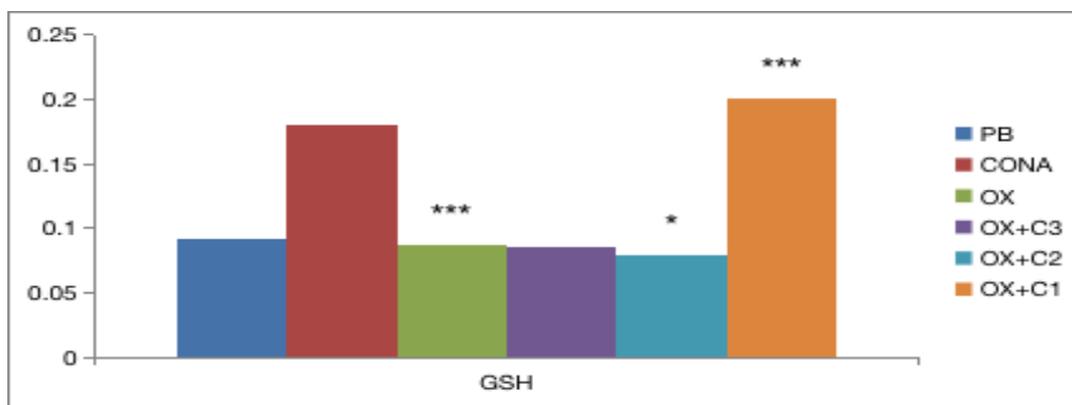


Figure 10: Effet des différentes concentrations de l'HPR sur le taux du GSH.

GSH : Le glutathion réduit, **PB** : prolifération basale, **PB+CONA** : prolifération basale + concovaline A. **OX** : H₂O₂, **OX+ C3** : H₂O₂ + HPR diluée à 1/10, **OX+ C2** : H₂O₂ + HPR diluée à 1/50, **OX+C1** : H₂O₂ + HPR pure. ***P** < 0,05 significative , ****P** < 0,01 Très significative , *** **P** < 0,001 Hautement significative.

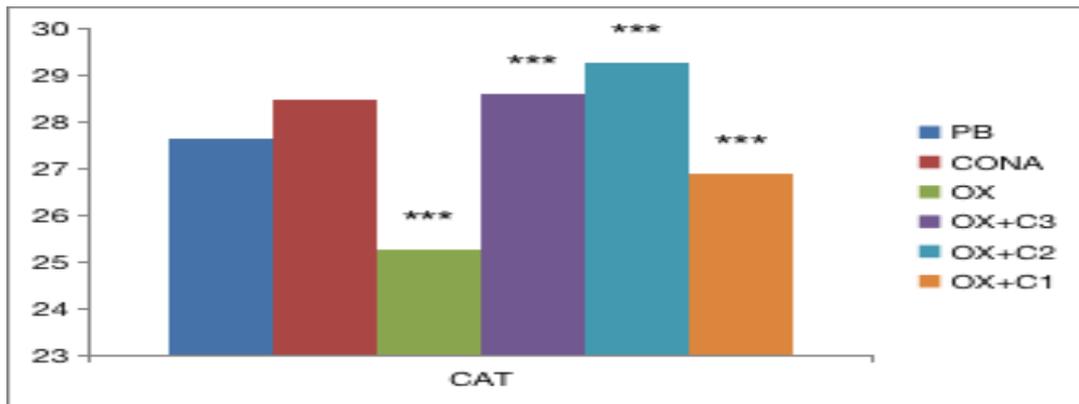


Figure 11: Effet des différentes concentrations de l'HPR sur l'activité de la CAT de l'HPR.

CAT: la catalase, **PB :** prolifération basale, **PB+CONA:** prolifération basale + concovalineA **OX :** H₂O₂, **OX+ C3 :** H₂O₂ + HPR diluée à 1/10, **OX+ C2 :** H₂O₂ + HPR diluée à 1/50 **OX+C1 :** H₂O₂ + HPR pure. *P < 0,05 significative, **P < 0,01 Très significative, *** P < 0,001 Hautement significative

Discussion

Le SO résulte d'un déséquilibre entre les espèces pro-oxydantes et antioxydantes. Les espèces pro-oxydantes sont générées par les phénomènes radicalaires qui sont omniprésents chez tout être vivant. Le SO est impliqué dans certains nombres de maladies. En effet, l'organisme va devoir se protéger par différents systèmes antioxydants endogènes et exogènes **(Durand et al., 2013)**.

Les antioxydants endogènes comprennent le glutathion réduit (GSH) et la catalase (CAT), qui métabolisent le superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et les peroxydes lipidiques, ayant un effet protecteur efficace contre les attaques oxydatives en raison de leur capacité à décomposer les ERO **(Ferreira et al., 2018)**.

Nous nous sommes intéressées à l'HPR qui est considéré comme un antioxydant exogène ayant des propriétés bénéfiques pour la santé qui sont principalement détectées par des études in vitro, telles que des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, cardioprotectrices, antimicrobiennes et anticancéreuses, et peut interagir avec les voies cellulaires et moléculaires. Ces effets ont été liés à ses constituants, principalement le PP, le tocophérol, l'acide linoléique, le resvératrol, la quercétine, les procyanidines, les caroténoïdes et les phytostérols **(juliano et al 2016)**.

L'objectif de notre travail a pour but d'évaluer la capacité antioxydante de l'HPR in vitro à une certaine concentration sur le SO. On a testé l'HPR sur la prolifération des lymphocytes T humain en mesurant le taux du LDH, les marqueurs du stress oxydatif (MDA et PCAR) et les antioxydants enzymatiques endogènes (GSH et CAT).

Concernant la prolifération cellulaire, nos résultats ont révélé une chute du NLT soumises à un SO par le H₂O₂ jusqu'à 66% ce qui prouve une apoptose cellulaire. Après traitements par trois concentrations de l'HPR, la concentration C3 a présenté une croissance des NLT en réduisant l'apoptose cellulaire.

L'étude faite par Amel en 2016 sur l'effet de l'HPR sur les lésions hépatiques aiguës induites par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) démontre que l'activation de la caspase-3 pourrait être responsable des effets apoptotiques et de la fragmentation observés dans l'ADN des groupes intoxiqués, alors que l'expression du gène de la caspase-3 était induite chez les rats exposés aux rayonnements et au CCl₄. selon l'auteur, le traitement par L'HPR exerce une protection significative sur les dommages de l'ADN qui pourraient être attribuée à son piégeage des ERO, à ses activités antioxydantes et anti-apoptotiques **(Amel et al., 2016)**.

Aussi, les résultats d'une étude sur des rats a prouvé que le dépôt excessif du fer dans les cellules rénales a causé des dommages oxydatifs et un dysfonctionnement du rein. Après sept semaines d'administration, l'extrait de proanthocyanidine de pépins de raisin (EPPR) peut réduire la teneur en fer du sang et des reins, améliorer le système de défense antioxydante, réguler la fonction et la structure rénales et inhiber l'apoptose rénale, améliorant ainsi l'état général des rats. Le mécanisme peut être lié aux propriétés antioxydantes **(Yun, et al., 2020)**.

En revanche, une autre étude sur les cellules cancéreuses du côlon (SW480 et SW620) a démontré que les EPPR ont modifié de manière significative leur morphologie ce qui a entraîné l'inhibition de la prolifération cellulaire en interrompant son cycle et en induisant l'apoptose de la cellule. Lorsque des proanthocyanidines oligomères (OPC) ont été utilisées en association avec des agents chimiothérapeutiques, l'expression et l'activité de plusieurs transporteurs ABC clés dans les lignées cellulaires ont été considérablement réduites, ce qui peut empêcher les patients cancéreux de résister au traitement ciblé **(Pérez et al., 2019 ; Ravindranathan et al., 2019 ; Shi et al., 2019)**.

Une autre expérience faite par Leone en 2019, qui a étudié les effets in vitro et les mécanismes d'action présumés d'un EPR sur les cellules cancéreuses du sein humain (MCF-7) et a évalué ses effets sur la prolifération cellulaire et l'apoptose, L'EPR (0,05-100 µg/ml) a montré une inhibition significative qui dépend de la dose et du temps de l'activité des MCF-7 et de l'induction de l'apoptose **(Leone et al., 2019)**.

La proanthocyanidine B2 (EPPR B2) a été utilisée comme antioxydante pour réduire les niveaux de stress oxydatif et l'apoptose dans les des cellules granuleuses CG exposées au H₂O₂. Les résultats ont montré que le EPPR B2 pouvait inhiber l'apoptose et la caspase-3 induites par le H₂O₂ en régulant à la hausse la let-7 a qui fait partie de la famille des miARN et est spécifiquement exprimé en CG, montrant ainsi des effets antioxydants **(Zhang et al., 2019)**.

La LDH est un marqueur de lésions des tissus. Cette enzyme est normalement contenue dans la plupart des tissus de l'organisme, et seulement en faible quantité dans le sang. Lorsque les tissus sont endommagés, les cellules libèrent la LDH entraînant une augmentation de sa concentration dans le sang **(José et al., 2019)**.

On a testé l'HPR sur le SO pour évaluer le taux du LDH dans les lymphocytes T oxydées. Selon nos résultats, on constate que la concentration C3 de l'HPR a diminué le taux du LDH des lymphocyte T oxydées ainsi qu'une réduction de l'apoptose.

L'étude de wahby a donné des résultats similaires pour la LDH où ils ont montré que les activités de GPx, SOD, CAT et LDH ont été significativement réduites dans le tissu cérébral des rats traités avec le triton WR1339 qui a provoqué une neurotoxicité. Il a été constaté que EPR a considérablement inversé ses activités. De plus, il a diminué la teneur en MDA et l'expression de l'ARNm, présentant ainsi des effets neuroprotecteurs **(Abdou & Wahby, 2016)**.

Dans le cas contraire d'une étude où ils ont testé les effets des EPR éthanolique du marc de raisin sur la prolifération des lignées cellulaires du cancer colorectal. L'effet cytotoxique des EPR a été évalué par la libération du LDH à partir de cellules mortes et endommagées. Les EPR purifiés ont montré une cytotoxicité similaire sur les cellules Caco-2, avec un faible rapport concentration/effet aux doses étudiées, avec un effet maximal proche de 30% de la LDH maximale libérée dans les deux cas. L'EPR a montré un effet concentration-réponse plus évident, approchant 50 % de la toxicité à la concentration la plus élevée utilisée, la cytotoxicité des EPR semblait être l'extrait le plus puissant. Ces expériences ont montré un effet antiprolifératif sur les cellules Caco-2 **(José et al., 2019)**.

La peroxydation lipidique est un processus dans lequel des espèces radicalaires telles que les radicaux oxygènes, les radicaux peroxygènes et les radicaux hydroxyles éliminent les électrons des lipides et produisent par la suite des intermédiaires réactifs qui peuvent subir d'autres réactions. Elle endommage directement les phospholipides et peut également agir comme un signal de mort cellulaire, parmi les produits formés lors de la peroxydation lipidique, l'isoprostane, le malondialdéhyde (MDA) et l'acide thiobarbiturique (TBARS) sont étudiés comme marqueurs de la peroxydation lipidique **(Que et al 2018)**.

Nos résultats montrent que la concentration de l'HPR la plus efficace testée est C3 qui permet de diminuer le taux du MDA et de réduire ainsi la peroxydation des lipides.

Une étude menée par Nora sur l'effet hépatoprotecteur du gingembre et des EPR seuls et en association contre la toxicité hépatique induite par le paracétamol chez le rat, a démontré que le prétraitement avec l'Extrait de EPR a considérablement amélioré la peroxydation lipidique qui se manifeste par la diminution du taux de MDA ce qui est en accord avec nos résultats. Cette amélioration est accompagnée de l'augmentation de la teneur en GSH et des activités renforcées du CAT. Ces résultats pourraient être attribués aux effets antioxydants potentiels d'EPR **(Nora et al., 2019)**.

De façon comparable à l'oxydation des lipides, les protéines sont aussi susceptibles d'être oxydées par les ERO. Cette oxydation provoque l'introduction d'un groupe carbonyle dans la protéine. Ces réactions d'oxydation sont fréquemment influencées par les cations métalliques comme le Cu^{2+} et le Fe^{2+} **(Amira et al., 2020)**.

On a testé l'effet de l'HPR sur le SO en évaluant le taux des PCAR sur les lymphocytes T oxydés par l' H_2O_2 . Nos résultats montrent que la concentration C3 de l'HPR a réduit l'oxydation des protéines.

Ce qui a été montré par l'étude de Sonia sur le cerveau des rats. Le traitement par l'ERP éthanolique pendant un mois, réduit l'oxydation des lipides et des protéines et le niveau des

ERO. Il a été utilisé à forte dose (500 mg/kg poids corporel) et a augmenté les activités CAT et SOD. L'EPR a diminué le niveau du MDA de près de 75 %. L'EPR a également réduit l'effet délétère sur la carbonylation à un niveau proche du contrôle et aussi le niveau de MDA de 60% **(Sonia et al., 2021)**.

Le GSH réduit, antioxydant qui assure la réduction du peroxyde d'hydrogénase et des peroxydes organiques grâce à la réaction catalysée par la Gpx, peut aussi réduire les radicaux formés par l'oxydation, baissant ainsi les niveaux de peroxydation lipidique et par conséquent, la mort cellulaire **(Stockwell et al., 2017)**.

D'après nos résultats sur l'évaluation de l'activité du GSH on constate que la concentration C1 de l'HPR augmente significativement le taux du GSH.

Les travaux de Sahar en 2020, se sont concentrés sur l'étude des effets néoprotecteurs de l'HPR sur la néphrotoxicité induite par le mium (Cr (VI)) chez les rats. La diminution des niveaux d'antioxydants GSH et CAT et des niveaux accrus de MDA chez les rats intoxiqués au Cr (VI) a indiqué une augmentation du SO dans le rein. Une diminution des taux de GSH peut être attribuable à une consommation accrue de GSH pour neutraliser les radicaux libres induits par Cr (VI). Contrairement au Cr-, les rats intoxiqués au ERP ont conservé l'activité du CAT et du GSH, indiquant que l'HPR a empêché les effets toxiques du Cr (VI) grâce à ses propriétés antioxydantes **(Sahar et al., 2020)**.

Le CAT est une enzyme antioxydante endogène qui décompose le peroxyde d'hydrogène en O₂ et en H₂O. Elle a considérablement réduit le stress oxydatif et restauré la structure mitochondriale en améliorant le potentiel de la membrane mitochondriale afin de jouer un effet anti-apoptotique et de normaliser la capacité de réplication et de cicatrisation **(Li et al., 2018 ; Zamponi, 2018)**.

Les résultats du test de la CAT montrent que la concentration C2 de l'HPR a augmenté son activité. Nos résultats ont révélé que l'HPR permet la régénération des antioxydants endogènes tels que le GSH et la CAT.

En 2019, une expérience de Arafat a constaté que les niveaux de CAT, de SOD et de GSH-Px ont diminué de manière significative dans le cervelet des rats. Les activités de CAT, SOD et GSH-px ont été significativement améliorées après le traitement par L'EPR, ce qui suggère qu'elle a un effet neuroprotecteur sur le cervelet en raison de ses propriétés antioxydantes **(Arafat et Shabaan, 2019)**.

Les résultats obtenus par Tkacz, ont mis en évidence que l'EPPR réduisait non seulement la formation de ERO et l'expression du CYP2E1, mais augmentait également l'activité et l'expression de plusieurs enzymes antioxydantes, telles que la CAT, la SOD et la GSH in vitro **(Tkacz et al., 2019)**.

L'HPR a montré une activité antioxydante, a réduit la LDH, a diminué de manière significative les niveaux de MDA, des PCAR et a amélioré l'activité des enzymes antioxydantes telles le GSH et CAT.

Conclusion

L'HPR est un sous-produit de l'industrie vinicole, bénéfique pour la santé humaine. De nombreuses preuves *in vitro* et *in vivo* ont montré des activités antioxydante, anti-inflammatoires, anticancéreuses et antibactériennes. Ces activités sont principalement liées à sa composition en acides gras mono et polyinsaturés, aux PP et aux vitamines liposolubles principalement la vitamine E.

En effet, notre étude a été effectuée *in vitro* sur les lymphocytes humains dans le but d'évaluer l'activité antioxydante de l'HPR. L'objectif de ce travail était de modéliser une concentration de l'HPR pour obtenir un pouvoir antioxydant considérable.

Nos résultats ont montré que L'HPR présente une activité antioxydante, a réduit la LDH, a diminué de manière significative les niveaux de MDA, des PCAR et a amélioré l'activité des enzymes antioxydantes telles le GSH et CAT. Pour conclure, nos résultats sur le pouvoir antioxydant de l'HPR étaient remarquables mais celui-ci est toujours dépendant de la concentration (dose-dépendant).

L'HPR est connue pour son activité anti-oxydante grâce à ses PP et tocophérols, qui protègent contre le stress oxydatif et qui permettent l'inhibition de la peroxydation lipidique et protéique. Cet effet est proportionnel avec la concentration de l'huile.

La majorité des études ainsi que notre étude sur l'évaluation de la capacité antioxydante de l'huile des pépins de raisin sont exécutés *in vitro*.

Il paraît intéressant d'effectuer des études *in vivo* sur les rats par exemple, puisque le stress oxydatif est la principale cause des maladies chroniques comme le diabète, les maladies cardiovasculaires ou les maladies neurodégénératives.... On peut facilement provoquer les différentes pathologies aux rats et évaluer l'activité de l'HPR administrée à différentes doses.

References Bibliographies

A

Abdou HM, Wahby MM Neuroprotection de l'extrait de pépins de raisin et de la pyridoxine contre la neurotoxicité induite par le triton Médecine oxydative et longévité cellulaire, 2016 (2016) , 10.1155/2016/8679506.

Abraham A., Kattoor A.J., Saldeen T., and Mehta J.L. (2018). Vitamin E and its anticancer effects. *CritRev Food SciNutr.* 2018 May 10:1-23. 10.1080/10408398.2018.1474169.

Adamez, JD; Samino, EG; Sánchez, EV; González-Gómez, D. (2012), Estimation in vitro de l'antibactérien activité et capacité antioxydante des extraits aqueux de pépins de raisin (*Vitis vinifera* L.). *Contrôlealimentaire* ,24, 136-141.

Aebi H (1974). *Methods of Enzymatic Analysis.* Verlag Chemie GmbH. Weinheim. 26:673- 684.

Alfano, A., Corsuto, L., Finamore, R., Savarese, M., Ferrara, F., Falco, S., Schiraldi, C. (2018), Valorization of Olive Mill Wastewater by Membrane Processes to Recover Natural Antioxidant Compounds for Cosmeceutical and Nutraceutical Applications or Functional Foods. *Antioxidants*, 7(6), 72.

Ameer K., Shahbaz H.M., Kwon J.H. Méthodes d'extraction vertes des polyphénols à partir de matrices végétales et de leurs sous-produits : un examen *Compr. Rev. Science alimentaire. Food Saf.*, 16 (2) (2017), pp. 295-315.

Amel F.M. Ismail, Asmaa A.M. Salem, Mamdouh M.T. Eassawy(2020) Hepatoprotective effect of grape seed oil against carbon tetrachloride induced oxidative stress in liver of γ -irradiated rat *Journal of Photochemistry & Photobiology, B: Biology* 1011-1344.

AmiraOuznadji, Aurore Desmons (2020), AP-HP Sorbonne Université, Laboratoire de biochimie, Hôpital Armand-Trousseau, 26 avenue du Dr-Arnold-Netter, 75571 Paris cedex 12, France.

Arafat, D.A. Shabaan (2019), Le rôle neuroprotecteur possible de l'extrait de pépins de raisin sur les changements histopathologiques du cortex cérébelleux des rats exposés prénatalement à l'acide valproïque : modèle animal de l'autisme *Acta histochemica*, 121 (7) pp. 841-851,10.1016/j.acthis.08.002.

Asadi F., Shahriari A., Chahardah-Cheric M. (2010) Effet de l'ingestion facultative à long terme d'huile de canola, d'huile de pépins de raisin, d'huile de maïs et de beurre de yogourt sur l'état sérique, musculaire et hépatique du cholestérol chez le rat. *Chimie alimentaire. Toxicol.* ;48:2454-2457.10.1016/j.fct.2010.06.012.

B

Bahadoran, Z., Mirmiran, P., & Azizi, F. (2013). Dietary polyphenols as potential nutraceuticals in management of diabetes: a review. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders*, 12(1), 43.

Bail S., Stuebiger G., Krist S., Unterwegerbert H., Buchbauer G. (2008), Characterisation of various grape seed oils by volatile compounds, triacylglycerol composition, total phenols and antioxidant capacity. *Food Chemistry*, 108, 1122–1132.

Baydar NG, Sagdic O, Ozkan G, et al. (2006), Determination of antibacterial effects and total phenolic contents of grape (*Vitis vinifera* L.) seed extracts. *Int J Food Sci.* 41(7):799–804.

BenjaminRuha. (2014), Race for Cures: Rethinking the Racial Logics of 'Trust' in Biomedicine. *sociology compass* <https://doi.org/10.1111/soc4.12167>.

Berahmand F., Anoush G., Hosseini M.J., Anoush M. (2020) L'huile de pépins de raisin comme thérapie naturelle chez les rats mâles atteints de la maladie d'Alzheimer. *Adv. Pharm. Bull.* ;10:430-436.10.34172/apb..052.

.Berger M.M. (2006), Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances. *Nutritionnal manipulation of oxydative stress : review of the evidence*, *Nutrition clinique et Métabolisme*, 20: 48-53.

BOISMOREAU N.(2005), Le raisin: effets toxiques et bénéfiques. Thèse: Vétérinaire. [Livre]. Toulouse: Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, 84p.

BOTINEAU M. (2006) Cours de botanique générale de 2^Ème année de pharmacie.

Brenes A, Viveros A, Chamorro S et Arija I, (2016), Utilisation de polyphénols sous-produits du raisin dans la nutrition monogastrique. Une critique. AnimFeedSciTechnol 211 : 1 - 17.

BRUNETON J. (2009), Pharmacognosie Phytochimie Plantes médicinales. Tec and doc- Vol. 4^e édition: pp. 435-436.

Bubalo M.C., Vidovic S., Redovnikovic I.R., Jokic S. (2018), Nouvelle perspective dans l'extraction de composés phyto biologiquement actifs par des solvants verts Bioprod alimentaire. Processus, 109 pp. 52-73.

BUCHTER-WEISBRODT H. (2004), Raisins. Chantecler, p.79.

Butkhup, L.; Chowtivannakul, S.; Gaensakoo, R.; Prathepha, P.; Samappito, S (2010). Etude du phénoliquecomposition du cultivar de raisin rouge Shiraz (*Vitis vinifera* L.) cultivé dans le nord-est de la Thaïlande et sesactivitéantioxydante et antimicrobienne. S. Afr. J. Enol. Vitic., 31, 89–98.

C

Cabanis J.C., Cabanis M.T., Cheynier V., Teissedre P.L. (1998), Caractérisation de la matière première et des produits élaborés *dans Œnologie. Fondements scientifiques et technologiques.* EdsFlanzy, C., Lavoisier, Tec & Doc, Paris, 291-336.

Cadot Y., Miñana-Castelló M.T., Chevalier M. (2006), Anatomical, histological, and histochemical changes in grape seeds from *Vitis vinifera* L. cv Cabernet franc during fruit Development. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 54, 9206-9215.

CamposDe LM, Leimann FV, Pedrosa RC et Ferreira SR, (2008), Radicaux libre récupération des extraits de marc de raisin du cabernet sauvignon (*Vitis vinifera*). *BioresourTechnol* 99 : 8413 – 8420.

Cardin B, G. (2008). Rôle des espèces réactives de l'oxygène dans l'induction de mécanismes d'adaptation au cadmium dans les cellules CACO-2.

Coombe, B.G. (1987) Influence of Temperature on Composition and Quality of Grapes. *Acta Horticulturae*, 206, 23-35.

D

Del Rio, D., Rodriguez-Mateos, A., Spencer, J.P.E., Tognolini, M., Borges, G. andCrozier, A. (2012). Dietary (poly)phenolics in Human Health: Structures,Bioavailability, and Evidence of Protective Effects against Chronic Diseases.*Antioxidants& Redox Signaling*, 18, 1-73.

Delattre, J., Beaudoux, J. L., & Bonnefont-Rousselot, D. (2005). Radicaux libres etstress oxydant(aspects biologiques et pathologiques).

Demelin E. 2012.Le raisin et ses applications thérapeutiques. Thèse de Doctorat. Université de Limoges, Faculté de Pharmacie, 109 p.

Desmier, T. (2016). *Les antioxydants de nos jours : définition et application* Université de Limoges.

Doumouya S. 2014. Compréhension des facteurs physiques et physiologiques impliqués dans les changements de propriétés mécaniques de la baie de raisin au cours de la maturation : impact de l'hétérogénéité de la matière première. Thèse de Doctorat. Université de NANTES, faculté des sciences et des techniques, 238 p.

Draper, H; Hadley, M (1990). Malondialdehyde determination as index of lipid peroxidation.*MethodsEnzymol*. 186:421-431.

DSA.(2018), Direction des services agricole de la wilaya d'Ain Témouchent.
<https://rhinotenders.com/companies/company/dsa-direction-des-services-agricol>.

Duba K.S., Fiori L. Extraction supercritique de CO₂ de l'huile de pépins de raisin : Effet des paramètres du processus sur la cinétique d'extraction. *J Supercrit. Fluides*.(2015);98:33–43. 10.1016/j.supflu.2014.12.021.

Durand, D., Damon, M., & Gobert, M. (2013).Le stress oxydant chez les animaux de rente: principes généraux. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 48(5), 218-224.

Dwyer K, Hosseinian F et Rod M, (2014) Le potentiel commercial des déchets de raisin alternatives. *J Food Res* 3 : 91 – 106.

E

Ebrahimi-Mameghani M., Irandoost P., Pourmoradian S. (2020), Les effets de l'huile de pépins de raisin sur les facteurs de risque cardiovasculaire chez les femmes en surpoids et obèses : un essai clinique randomisé à double aveugle. *Curr. Haut. Nutraceutique Res.* 18:221-226.

Ebrahimi-Mameghani M., Irandoost P., Pourmoradian S. (2020), Les effets de l'huile de pépins de raisin sur les facteurs de risque cardiovasculaire chez les femmes en surpoids et obèses : un essai clinique randomisé à double aveugle. *Curr. Haut. Nutraceutique Res.* ; 18:221-226.

Evans E., Sugawara N., Haber J.E., and Alani E. (2000). The *Saccharomyces cerevisiae* Msh Mismatch Repair Protein localizes to Recombination Intermediates *In Vivo*. *Molecular cell*. Volume 5, issue 5.

F

Fabre G, Bayach I, Berka K, Palonc 媒 ov 谩 M, Starok M, Rossi C, et al. (21 avr 2015), Synergism of antioxidant action of vitamins E, C and quercetin is related to formation of molecular associations in biomembranes. *Chem Commun.*;51(36):7713 鈥 6.

FerreiraCA, D. Ni, ZT Rosenkrans et W. Cai, (2018), "Préparation des espèces réactives d'oxygène et d'azote avec des nanomatériaux", *Nano Research*, vol. 11, non. 10, pages 4955 à 4984.

Fontana A.R., Antonioli A., Bottini R. (2013), Le grignon de raisin en tant que source durable de composés bioactifs : extraction, caractérisation et applications biotechnologiques des composés phénoliques *J.Agric. Food Chem.*, 61 pp. 8987-9003.

G

Garait, B. (2006). Le stress oxydant induit par voie métabolique (radicalaires alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin 芦.(Doctorat), Joseph Fournier, Grenoble, France.

Garavaglia J., Markoski M.M., Oliveira A., Marcadenti A. (2016), Composés d'huile de pépins de raisin : actions biologiques et chimiques pour la santé. *Nutr.Metab.Insights.* ;9:59–64. 10.4137/NMI.S32910.

Ghafoor K., Choi Y.H., Jeon J.Y., Jo I.H. (2009), Optimisation de l'extraction assistée par ultrasons de composés phénoliques, d'antioxydants et d'anthocyanines à partir de graines de raisin (*Vitis vinifera*) J. Agric. Food Chem., 57 (11) pp. 4988-4994.

H

Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J.-O., Charlier, C., & Chapelle, J.-P. (2007), Le stress oxydant. *Revue médicale de Liège*, 62(10), 628-638.

Haseeb, S.; Alexander, B.; Santi, R.L.; Liprandi, A.S.; Baranchuk, A. (2019), What's in wine? A clinician's perspective. *Trends Cardiovasc. Med.*, 29, 97–106.

Hernández-Jiménez A, Gómez-Plaza E, Martínez-Cutillas A, Kennedy JA. (2009), Peau de raisin et proanthocyanidines de pépins de raisins Monastrell x Syrah. *J AgricFood Chem.* ; 57 (22): 10798-10803.3

Hippocrate. (2018), Origine de la maladie [https:// naturavie. eu/ index. php/en/hygiene-de-vie/origine-de-la-maladie/item/ 41-les-radicaux-libres](https://naturavie.eu/index.php/en/hygiene-de-vie/origine-de-la-maladie/item/41-les-radicaux-libres).

I

Irandoost P., Ebrahimi-Mameghani M., Pirouzpanah S. (2013), L'huile de pépins de raisin améliore-t-elle l'inflammation et la résistance à l'insuline chez les femmes en surpoids ou obèses? *Int.J.Sciencealimentaire.Nutr.* ;64:706710.doi:10.3109/09637486.2013.775228.

Ismail F.M., Moawed S.M., Mohamed M.A. (2015), Protective mechanism of grape seed oil on carbon tetrachloride-induced brain damage in γ -irradiated rats, *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 153: 317-323.

J

Jeong, S. M., Kim, S. Y., Kim, D. R., Jo, S.-C., Nam, K. C., Ahn, D. U., & Lee, S. C. (2004), Effect of Heat Treatment on the Antioxidant Activity of Extracts from Citrus Peels. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 52(11), 3389–3393.

José M. Pérez-Ortiz, Luis F. Alguacil, Elisabet Salas, Isidro Hermosín-Gutiérrez, Sergio Gómez-Alonso, Carmen González-Martín (02 août 2019), Effets antiprolifératifs et cytotoxiques des extraits de marc de raisin et de pépins de raisin sur des lignées cellulaires de cancer colorectal <https://doi.org/10.1002/fsn3.1150>.

Juliano Garavaglia^{1,2}, Melissa M. Markoski^{3,4} Aline Oliveira³, et Aline Marcadenti^{2,3} (2016), Composés d'huile de pépins de raisin : Mesures biologiques et chimiques pour la santé doi : 10.4137/NMI.S32910.

K

Kardeh, S., Ashkani-Esfahani, S., et Alizadeh, A. M. (2014), Paradoxical action of reactive oxygen species in creation and therapy of cancer. *European journal of pharmacology*, 735, 150-168.

khurana S, Venkataraman K, Hollingsworth A, Piche M, Tai TC. (2013), Polyphénols : avantages pour le système cardiovasculaire en matière de santé et de vieillissement. *Nutriments.*;5 (10): 3779–3827.

Klaassen, C. D., et Amdur, M. O. (2013), *Casarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons* (Vol. 1236): McGraw-Hill New York.

Kolar M.J., Konduri S., Chang T., Wang H., McNerlin C., Ohlsson L., Härröd M., Siegel D., Saghatelian A. (2019) Les esters d'acide linoléique des acides hydroxyloléiques sont des lipides anti-inflammatoires présents chez les plantes et les mammifères. *J. Biol. Chem.*; 294:1069810707.10.1074/jbc.RA118.006956.

L

Lacatusu I., Badea N., Badea G., Oprea O., Mihaila M.A., Kaya D.A., Stan R., Meghea A. (2015) Nanoporteurs lipidiques à base d'huiles naturelles à haute activité contre les radicaux libres d'oxygène et la prolifération des cellules tumorales. *MaterSci.L'ingénieurC.* ;56:8894. 10.1016/j.msec.2015.06.019.

Lai X., Kang X., Zeng L., Li J., Yang Y., Liu D. (2014), Les effets protecteurs et les voies génétiques de l'huile de pépins de raisin d'épine contre l'apoptose induite par le glucose élevé dans les cellules β pancréatiques. *Complément BMC. Alternance. Med.* ;14:10. 10.1186/1472-6882-14-10.

Lamamra M. (2016). Contribution à l'étude de la composition chimique et de l'activité antimicrobienne des huiles essentielles de *Tinguarrasicula* (L.) Parl [https:// docplayer. Fr / 22499540-Republicque-algerienne-democratique-et-populaire-ministere-de-l-enseignement-supérieur-et-de-la-recherche-scientifique-université-Ferhat-Abbas-setif.html](https://docplayer.fr/22499540-Republicque-algerienne-democratique-et-populaire-ministere-de-l-enseignement-supérieur-et-de-la-recherche-scientifique-université-Ferhat-Abbas-setif.html).

Leone, C. Longo, C. Gerardi, J.E. Trosko (2019), L'effet pro-apoptotique de l'extrait de pépins de raisin sur le MCF-7 implique une augmentation transitoire de la communication intercellulaire par

jonction lacunaire et de la régulation à la hausse du Cx43 : un mécanisme de chimioprévention *Revue internationale des sciences moléculaires*, 20 (13) p. 3244, 10.3390/ijms20133244.

Levine, R.L; Garland, D; Olivier, C.N; Amici, A; Lenz, A.G, Stadtman ; E.R (1990). Determination of carbonyl content in oxidatively modified proteins. *MethodsEnzymol.* 186:464-478.

Li.S, X. Yang, Z. Feng, P. Wang, W. Zhu et S. Cui, (2018) « catalase améliore la viabilité des chondrocytes humains en culture en réduisant les espèces réactives de l'oxygène et contrecarrant la nécrose tumorale Factor- α induite par l'apoptose, " *Physiologie cellulaire et biochimie*, vol. 49, non. 6, pages 2427–2442.

Linn .J .(2016),The Angiosperm Phylogeny Group, « An update of the Angiosperm Phylogeny Group classification for the orders and families of flowering plants: APG IV »,vol. 181, no 1, p. 1-20.

Lutterodt, H., Slavin, M., Whent, M., Turner, E., Yu, L. (2011) Fatty acid composition, oxidative stability, antioxidant and antiproliferative properties of selected cold-pressed grapeseed oils and flours. *Food Chemistry*, 128, pp 391-399.

M

MADRP. (2018), Petite Analyse de la Situation de la Viticulture en Algérie., <https://agriculturemono.net/VITICULTURE-EN-ALGERIE/>.

Maier, T .; Schieber, A .; Kammerer, DR; Carle, R. (2009) Résidus de la production d'huile de pépins de raisin (*Vitis vinifera* L.) précieuse source d'antioxydants phénoliques. *Food Chem.* , 112, 551–559.

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American journal of clinical nutrition*, 79(5), 727-747.

Maria E Martin, Elena Grao-Cruces, Maria C Millan-Linares, et Sergio Montserrat-de la Paz. (2020), Raisin (*Vitis vinifera*L.) L'huile de graines : un aliment fonctionnel de l'industrie vinicole Journal ListFoodsv10.3390/foods9101360 .

Matés J.M., Pérez-Gómez C et Núñez de Castro I. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. Clin Biochem. 1999 Nov ;32(8):595-603.

Migdal, C., et Serres, M. (2011). Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. Médecine /sciences, 27(4), 405-412.

Mirkarimi, M.; Amin-Marashi, S.; Bargrizan, M .; Abtahi, A .; Imani, FAA (2013) L'activité antimicrobienne de l'extrait de pépins de raisin contre deux agents pathogènes oraux importants. Zahedan J. Res. Med. Sci., 15, 43–46.

Moniczewski, A., Gawlik, M., Smaga, I., Niedzielska, E., Krzek, J., Przegaliński, E., . . . Filip, M. (2015), Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric disorders. Part 1. Chemical aspects and biological sources of oxidative stress in the brain. Pharmacological Reports, 67(3), 560-568.

Montserrat-de la Paz, S.; Fernández-Arche, MA; Ángel-Martín, M .; García-Giménez, MD (2014,)Phytochimie caractérisation des ingrédients nutraceutiques potentiels de l'huile d'onagre (*Oenothera biennis* L.). Phytochem. Lett., 8, 158–162. [CrossRef].

Moran JF, Klucas RV, Grayer RJ, Abian J, Becana M. (1997); Complexes of iron with phenolic compounds from soybean nodules and other legume tissues: prooxidant and antioxidant properties. Free Radic Biol Med. 22(5):861 欵 70.

Moreira M.M., Barroso M.F., Porto J.V., Ramalhosa M.J., ŠvarcGajić J., Estevinho L., Delerue-Matos C. (2018), Potentiel des déchets de sarments portugais en tant que ressources naturelles de composés bioactifs Sci. Total Environ., 634 pp. 831-842.

Nikolaishvili M., Lomtadze Z. (2018), Assessment of the Effectiveness of Stepalol E in Grape Seeds Oil on the Alcohol-Related Damage of Gastric Mucous Membrane in Rats, *International Journal of Innovative Science and Research Technology*, 12(3), 674-679.

Nomura K., Imai H., Koumura T., Kobayashi T., and Nakagawa Y. (2000). Mitochondrial phospholipid hydroperoxide glutathione peroxidase inhibits the release of cytochrome c from mitochondria by suppressing the peroxidation of cardiolipin in hypoglycaemia-induced apoptosis. *Biochem. J.* 351, 183–193 (Printed in Great Britain).

Nora M. Aborehab 1 * & Sylvia A. Boshra (avril 2019), Effet hépatoprotecteur du gingembre et des pépins de raisin, seuls et en association par voie orale, dans la toxicité hépatique aiguë induite par le paracétamol chez le rat *Journal indien de biologie expérimentale* Vol. 57, p. 274-281.

O

Okado-Matsumoto A and Fridovich I. (2001). Subcellular distribution of superoxide dismutases (SOD) in rat liver: Cu,Zn-SOD in mitochondria. *J Biol Chem.* 2001 Oct 19;276(42):38388-93.

Orsavova, J .; Misurcova, L .; Ambrozova, JV; Vicha, R .; Mlcek, J. (2015) Composition en acides gras des huiles végétales et sa contribution à l'apport énergétique alimentaire et à la dépendance de la mortalité cardiovasculaire à l'apport alimentaire d'acides gras. *Int. J. Mol. Sci.*, 16, 12871–12890. [CrossRef].

OURADOU J.F. (1998), Le raisin, ses coproduits et leur utilisation pour l'homme. Thèse vétérinaire. Toulouse : Ecole Nationale Vétérinaire de Toulouse, p. 132.

Ovcharova T, Zlatanov M et Dimitrova R, (2016), composition chimique graines de quatre cépages bulgares. *CiencTecViti Vinic* 31 : 31–40.

P

Packer L. (1997). Oxydants, antioxidant nutrients and the athlete. Oxidants, antioxidant nutrients and the athlete. *J Sports Sci.* (3):353-63.

Pacottetpaule(2012), Viticulture. Encyclopédie Agricole Broché

Pardo, J. E., Fernández, E., Rubio, M., Alvarruiz, A., Alonso, G. L. (2009) Characterization of grape seed oil from different grape varieties (*Vitis vinifera*). *European Journal of Lipid Science and Technology*, 111, pp 188-193.

Paszkievicz, M., Budzyńska, A., Różalska, B., & Sadowska, B. (2012). Immunomodulatory role of polyphenols. *Advances in Hygiene & Experimental Medicine/Postepy Higieny i Medycyny Doswiadczalnej*, 66. 637-646.

Pérez-Ortiz, L.F. Alguacil, E. Salas, I. Hermosín-Gutiérrez, S. Gómez-Alonso, C. González-Martín (2019), Effets antiprolifération et cytotoxiques des extraits de grignons de raisin et de pépins de raisin sur les lignées cellulaires cancéreuses colorectales *Science alimentaire et nutrition*, 7 (9) pp. 2948-2957, 10.1002/fsn3.1150u.

Persson, T., Popescu, B. O., et Cedazo-Minguez, A. (2014). Oxidative stress in Alzheimer's disease: why did antioxidant therapy fail? *Oxidative medicine and cellular longevity*.

Petti, S., & Scully, C. (2009). Polyphenols, oral health and disease: A review. *Journal of dentistry*, 37(6), 413-423.

Pisoschi, A. M., et Pop, A. (2015). The role of antioxidants in the chemistry of oxidative stress: A review. *European journal of medicinal chemistry*, 97, 55-74.

Poljsak, B., et Milisav, I. (2013). Aging, oxidative stress and antioxidants. *Oxidative Stress and Chronic Degenerative Diseases-A Role for Antioxidants*, 331-353.

Q

Que.X, MY Hung, C. Yeang et al., (2018). "Les phospholipides oxydés sont pro-inflammatoires et proathérogènes chez les souris hypercholestérolémiques", *Nature*, vol. 558, non. 7709, pages 301-306. Afficher sur : Site de l'éditeur | Google Scholar.

R

Raaz U., Toh R., Maegdefessel L., Adam M., Nakagami F., Emrich F.C., Spin J.M., Tsao P.S. (2014), Hemodynamic regulation of reactive oxygen species: implications for vascular diseases. *Antioxid Redox Signal*, 20(6), 914–928.

Radojkovic M. (2018), Extraction assistée par micro-ondes de composés phénoliques à partir de feuilles de morusnigra : optimisation et caractérisation de l'activité antioxydante et de la composition phénolique. *J. Chem. Technol. Biotechnol.*, 93 (6) pp. 1684-1693.

Ravindranathan, D. Pasham, A. Goel. (2019), Les proanthocyanidines oligomères (OPC) de l'extrait de pépins de raisin suppriment l'activité des transporteurs ABC pour surmonter la chimiorésistance dans les cellules cancéreuses colorectales *Cancérogénèse*, pp. 412-421,10.1093/carcin/bgy184.

Rochat G. (2014). Les antioxydants et le système de défense antioxydant <https://o2score.ch/lesantioxydantsetlesystemesdedefenseantioxydant/guthathionhttps://fr.wikipedia.org/wiki/Glutathion>.

Rombaut N, Savoie R, Thomasset B, et al. (2015) Optimisation du rendement en huile et en huileteneur totale en phénol lors du pressurage à froid des pépins de raisin. *IndCropsProd.* ; 63: 26–33.

Rombaut N. 2013.Etude comparative de trois procédés d'extraction d'huile : aspectsqualitatifs et quantitatifs. Application aux graines de lin et aux pépins de raisin. Thèse deDoctorat. Université de Technologie Compiègne, 255 p.

RomeroDíez R., Matos M., Rodrigues L., Bronze M.R., RodríguezRojo S., Cocero M.J.,Matias A.A. (2019),Prétraitements au micro-ondes et aux ultrasons pour améliorer l'extraction des anthocyanines de différentes lies de vin*FoodChem.*, 272 pp. 258-266.

Rotava R, Zanella I, da Silva LP, et al. (2009), Antibacterial, antioxidant and tanning activity of grape by product. *Cienc Rural.* 39(3):941–944.

S

Sahar Hassan Orabi, Sherif Mohamed Shawky,(2020). Effetsaméliorateur de l'huile de pépin de raisin surnephrotoxicité et oxydation induites par le chromestress chez les rats 10.26873/SVR-967-2020.

SánchezCamargo A., Mendiola J., Valdés A., CastroPuyana M, GarcíaCañasV., Cifuentes A. Herrero M., Ibáñez E.(2016), extraction liquide sous pression pour améliorer leur activité antiprolifération. *J. Supercrit. Fluids*, 107, Fractionnement antisolvant supercritique d'extraits de romarin obtenus par pp. 581-589.

Santangelo C, Vari R, Scazzocchio B, Di Benedetto R, Filesi C, Masella R. (2007) Poly-phénols, signalisation intracellulaire et inflammation. *Ann Ist Super Sanita* . ;43 (4): 394–405.

Santos Ê.R., Oliveira H.N., Oliveira E.J., Azevedo S.H., Jesus A.A., Medeiros A.M., Dariva C., Sousa E.M.(2017), Extraction liquide supercritique des racines de *Rumex acetosa L.* : rendement, composition, cinétique, évaluation bioactive et comparaison avec les techniques conventionnelles. *J. Supercrit. Fluids*, 122 pp. 1-9

Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2005). Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical reviews in food science and nutrition*, 45(4), 287-306.

Scognamiglio M., Costa D., Sorriento A., Napoli C. (2019) Médicaments et nutraceutiques actuels pour le traitement des patients atteints de dyslipidémies. *Curr. Pharm. Des.* ; 25 :85–95.10.2174/1381612825666190130101108.

Shi.S.A, C.C. Lv, Y.F. Zhu (2019), Une étude préliminaire sur l'effet inhibiteur des procyanidines de pépins de raisin sur les cellules cancéreuses du côlon *Chinese Journal of Cell Biology*, 41 (08) pp. 1523-1533.

Shinagawa F.B., De Santana F.C., Torres L.R.O., Mancini-Filho J. L'huile de pépins de raisin : un aliment fonctionnel potentiel ? *Science alimentaire. Technol.*(2015);35:399-406. doi: 10.1590/1678-457X.6826. [Réf. croisée][Google Scholar].

Smaga, I., Niedzielska, E., Gawlik, M., Moniczewski, A., Krzek, J., Przegaliński, E., Filip, M. (2015). Oxidative stress as an etiological factor and a potential treatment target of psychiatric

disorders. Part 2. Depression, anxiety, schizophrenia and autism. *Pharmacological Reports*, 67(3), 569-580.

Sonia Hamlaoui 1, YosraHamdi 1, EzzedineAouani 2 et Sana Mezghani (janvier 2021) L'extrait de pépins et de peau de raisin (GSSE) protège contre toxicité induite par l'ail dans le cerveau de rat Enjeux des sciences biologiques et de la recherche pharmaceutique Vol.9 (1), pp.1-11, janvier 2021 <https://doi.org/10.15739/ibspr.21.001>.

Sturtz L.A., Diekert K., Jensen L.T., Lill R., and Culotta V.C. (2001). A fraction of yeast Cu,Zn-superoxide dismutase and its metallochaperone, CCS, localize to the intermembrane space of mitochondria. A physiological role for SOD1 in guarding against mitochondrial oxidative damage. *J Biol Chem*. 276(41):38084-9.

Stockwell BR, Friedmann Angeli, H. Bayir et al., (2017) "Ferroptose: un lien de mort cellulaire régulé liant le métabolisme, la biologie redox et la maladie", *Cell*, vol. 171, non. 2, p. 273-285.

Subramanian M, Goswami M, Chakraborty S, Jawali N. (2014), Resveratrol induced inhibition of *Escherichia coli* proceeds via membrane oxidation and independent of diffusible reactive oxygen species generation. *Redox Biol*;2:865–872.

T

Talat Ilyasa, Pankaj Chowdharya, Deepshi Chaurasiaa, Edgard Gnansounou, Ashok Pandey, Preeti Chaturvedi. (2021), Transformation verte durable des grignons de raisin pour la production de produits à valeur ajoutée *Environmental Technology & Innovation* 101592.

Tang G.Y., Zhao C.N., Liu Q., Feng X.L., Xu X.Y., Cao S.Y., Meng X., Li S., Gan R.Y., Li H.B. (2018); Potentiel des déchets de raisin en tant que source naturelle de composés bioactifs. *Molécules*. 23:2598. [10.3390/molécules23102598](https://doi.org/10.3390/molécules23102598).

Tatke P., Rajan M.(2014), Comparaison des techniques d'extraction conventionnelles et nouvelles pour l'extraction de la scopolétine de *Convolvulus Pluricaulis* Indian J. Pharm. Educ. Res., 48 (1), p. 27-31

Tkacz .K, A. Wojdyło, P. Nowicka, I. Turkiewicz, T. Golis (2019), Caractérisation in vitro de fractions biologiques actives de graines, de peaux et de chair de cultivars et d'hybrides interspécifiques sélectionnés de *Vitis vinifera* L. **Journal of functional foods**, 56 pp. 353-363, [10.1016/j.jff.2019.03.029](https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.03.029).

Toussaint F. 2001. Le grain de raisin. Technorest.org.

W

Wang L., Weller C.L. (2006), Recent advances in extraction of nutraceuticals from plants Trends Food Sci. Technol., 17 pp. 300-312.

Wang.Y, Y. Wang, W. Shen, Y. Wang, Y. Cao, N. Nuerbulati, ..., R. Qi(2020), Polyphénols de pépins de raisin Amélioration du sulfate de de extran Colite induite par le sodium par la suppression de l'inflammation et de l'apoptose Pharmacologie, 105 (1–2) pp. 918. [10.1159/000501897](https://doi.org/10.1159/000501897) .

Wen X., Zhu M., Hu R., Zhao J., Chen Z., Li J., Ni Y. (2016), Characterisation of seed oils from different grape cultivars grown in China. *Journal of Food Science and Technology*, 53(7), 3129–3136.

Y

Yougbaré-Ziébrou, M., Ouédraogo, N., Lompo, M., Bationo, H., Yaro, B., Gnoula, C., Guissou, I. (2016). Activités anti-inflammatoire, analgésique et antioxydante de l'extrait aqueux des tiges feuillées de *Saba senegalensis* Pichon (Apocynaceae). *Phytothérapie*, 14(4), 213-219.

Yun.S, D. Chu, X. Lui, W. Zhang, C. Feng (2020), Effets protecteurs des proanthocyanidines des pépins de raisin contre les dommages oxydatifs rénaux induits par une surcharge en fer chez le rat *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 57 articles 126407, 10.1016/j.jtemb.2019.126407.

Z

Zamponi .E, N. Zamponi, P. Coskun et al., (2018)."La stabilisation Nrf2 empêche les dommages oxydatifs critiques dans les cellules du syndrome de Down," *AgingCell* , vol. 17, non. 5, article e12812, Afficher sur : Site de l'éditeur | Google Scholar.

ZhangJ.Q. , X.W. Wang, J.F. Chen, Q.L. Ren, J.Wang, B.W. Gao, ..., B.S. (2019), Xing La procyanidine B2 protège les cellules de granulosa ovarienne porcine contre l'apoptose oxydative induite par le stress en régulant l'expression let-7a *Médecine oxydative et longévité cellulaire*, 10.1155/2019/1076512 .

Zhao L., Yagiz Y., Xu C., Lu J., Chung S., Marshall M.R. (2015), L'huile de pépins de raisin de muscadine comme nouvelle source de tocotriénols pour réduire l'adipogenèse et l'inflammation.des.adipocytes.Fonction.alimentaire. ;6:22932302.10.1039/C5FO00261C.

ملخص

ينتج عن صناعة النبيذ كمية كبيرة من النفايات التي يستخلص منها زيت بذور العنب الغني بالعناصر ذات القيمة الغذائية و الطبية بالإضافة إلى انه مضاد للأكسدة بإمكانيات عالية بما في ذلك الحماية من التلف التاكسدي في الخلايا في الواقع أجرينا دراسة في المخبر على الخلايا المفاوية من اجل تقييم النشاط المضاد للأكسدة لزيت بذور العنب وقياس بعض معايير الأكسدة كان الهدف من هذا العمل هو نمذجة تركيز زيت بذور العنب للحصول على كمية كبيرة من مضادات الأكسدة أظهرت نتائجنا ان هذا الزيت يعرض نشاطا مضادا للأكسدة ويقلل من نازعة هيدروجين الاكتات ويقلل بشكل كبير من مستويات مالونديالديهيدو بروتينات الكربونيل ويعزز نشاط إنزيمات مضادات الأكسدة مثل الجلوتاثيون والكاتلاز ترتبط هذه الآثار الايجابية ببعض مستقبلات الزيت وهي المركبات الفينول .

الكلمات المفتاحية: زيت بذور العنب,الاكسدة النشاط المضاد للاكسدة, الخلايا المفاوية.

Résumé

Une énorme quantité de déchets est générée par les industries viticoles, notamment le marc de raisin. L'huile de pépin de raisin (HPR) est alors obtenue à partir de pépins de raisin de ces déchets. Elle est riche en nutriments ayant une grande valeur nutritionnelle et médicinale et a un potentiel antioxydant élevé comprenant la protection contre les dommages oxydatifs dans les cellules. En effet, notre étude a été effectuée in vitro sur les lymphocytes humains dans le but d'évaluer l'activité antioxydante de l'HPR et de doser quelques paramètres du stress oxydatif. Le but de ce travail était de modéliser une concentration de l'HPR pour avoir un pouvoir antioxydant considérable. Nos résultats ont montré que L'HPR présente une activité antioxydante, a réduit la LDH et a diminué de manière significative les niveaux de MDA, des PCAR, et a amélioré l'activité des enzymes antioxydantes telles le GSH et CAT. Il parait intéressant d'effectuer des études in vivo sur les rats par exemple On peut facilement provoquer les différentes pathologies et évaluer l'activité de l'HPR administrée à différentes doses.

Mots clés : Huile de pépins de raisin, stress oxydatif, activité antioxydante, lymphocytes.

Abstract

A huge amount of waste is generated by the wine industries, especially grape pomace. Grapeseed oil (HPR) is then obtained from grape seeds from this waste. It is rich in nutrients with great nutritional and medicinal value and has high antioxidant potential including protection against oxidative damage in cells. Indeed, our study was carried out in vitro on human lymphocytes in order to evaluate the antioxidant activity of HPR and to measure some parameters of oxidative stress. The aim of this work was to model a concentration of HPR to have considerable antioxidant power. Our results showed that HPR exhibits antioxidant activity, reduced LDH and significantly decreased levels of MDA, PCARs, and enhanced the activity of antioxidant enzymes such as GSH

and CAT. It seems interesting to carry out in vivo studies on rats, for example. We can easily induce the various pathologies and evaluate the activity of the PRH administered at different doses.

Keywords: Grapeseed oil, oxidative stress, antioxidant activity, lymphocytes.