

لجمهورية الجزائر الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
People's Democratic Republic of Algeria
The Minister of Higher Education and Scientific Research
ⵜⴰⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ ⵜⴰⵏⵓⵔⵉⵜ ⵜⴰⵎⴳⴷⴰⵢⵜ

ABOU BEKR BELKAID UNIVERSITY TLEMCEN
FACULTY OF MEDICINE- Dr. B. BENZERDJEB
PHARMACY DEPARTMENT



جامعة أبو بكر بلقايد - تلمسان
كلية الطب - د. ب. بن زرجب
قسم الصيدلة

**MEMOIRE DE FIN D'ETUDES POUR
L'OBTENTION DU DIPLOME DE DOCTEUR EN PHARMACIE**

THÈME :
**LES ISOFLAVONOÏDES : ORIGINE, ACTUALITE, POTENTIALITES
THERAPEUTIQUES**

Présenté par :

CHAFAA BELAID MERIEM

Soutenu le **15/06/2023**

Jury

Président :

Pr Y. HAREK

PROFESSEUR en Chimie analytique

Membres :

Pr N. ELYEBEDRI

MAHU en Pharmacognosie

Pr S. BABA AHMED

MAHU en Pharmacognosie

Pr A. HELALI

MAHU en Pharmacognosie

Encadrant :

Pr M.K. DALI YAHIA

MCA en Pharmacognosie

Année universitaire : 2022-2023

Remerciements

Avant toute chose, je tiens à exprimer ma gratitude envers Dieu tout-puissant pour m'avoir octroyé la force, le courage et la détermination nécessaire pour accomplir cette tâche.

*Je voudrais en premier lieu remercier particulièrement mon encadreur **Dr M. K. DALI YAHIA** pour m'avoir proposé un sujet intéressant et pour la confiance qu'il m'a accordée. Il m'a dirigé tout au long de cette étude et m'a donné les grands axes de recherche. Je tiens également à remercier **Mr GUENDOUZ ABDOU** maitre-assistant en chimie thérapeutique, pour avoir généreusement partagé avec moi le logiciel **ChemSketch**. Je lui suis infiniment reconnaissante envers lui pour son accueil chaleureux, sa disponibilité, ses conseils inestimables et sa motivation.*

*J'adresse mes remerciements les plus respectueux à **Pr Y. HAREK** pour m'avoir fait l'honneur de présider le jury de la présente travaille.*

*Je remercie également le **Pr N. ELYEBEDRI, Pr A. HELALI et Pr S. BABA AHMED** d'avoir accepté de juger ce travail et les remercie de leurs critiques.*

Je tiens à exprimer mes sincères remerciements ainsi que ma grande gratitude reconnaissance envers tous mes enseignants, et tous mes collègues et mes amis.

Je remercie enfin toute ma famille, mes proches et particulièrement mes parents pour son réconfort et son appui chaleureux tout au long de ces longues années.

Table des matières

Remerciements.....	I
Table des matières	II
Liste des figures	IV
Liste des tableaux	V
Liste des abréviations.....	VI
Introduction Générale.....	1
Généralités sur les isoflavonoïdes	3
1. Généralité.....	4
2. Définition.....	6
3. Répartition botanique et localisation.....	7
4. Structure et classification des isoflavonoïdes.....	11
5. La biosynthèse des isoflavonoïdes.....	21
5.1. La biosynthèse des flavonoïdes	21
5.2. Les enzymes clés de la biosynthèse des isoflavonoïdes	23
5.2.1. La chalcone synthase (CHS).....	23
5.2.2. Chalcone isomérase (CHI).....	23
5.2.3. Isoflavone synthase (IFS)	23
5.2.4. Isoflavanone déshydratase (HID)	23
5.2.5. Méthyltransférases.....	23
5.2.6. Glycosyltransférases (GT).....	24
5.2.7. Malonyltransférases (MT)	24
5.3. Compétition entre les enzymes métabolisant les isoflavonoïdes.....	24
5.4. Ingénierie de la biosynthèse des isoflavonoïdes	24
5.4.1. La modification des gènes de la structure	25
5.4.2. Ingénierie de la biosynthèse des isoflavonoïdes avec des facteurs de transcription.....	25
5.4.3. Ingénierie de la biosynthèse des isoflavonoïdes dans les micro-organismes .	25
5.5. Remarques et études futures sur la biosynthèse des isoflavonoïdes	25
6. Propriétés physico-chimiques des isoflavonoïdes	27
7. Extraction, isolement, purification et identification des isoflavonoïdes.....	28
7.1. Extraction proprement dite	28
7.1.1. Les méthodes traditionnelles	28
7.1.2. Les techniques modernes.....	28
7.2. Séparation, purification et identification des isoflavonoïdes.....	29
8. Usage et pharmacologie	31
8.1. Usage et utilisation des isoflavonoïdes	31
8.2. Formes et dosages des compléments à base d'isoflavones.....	31
8.3. Métabolisme et inhibition enzymatique.....	32

Table des matières

8.3.1. Métabolisme	32
8.3.2. Inhibition enzymatique	33
8.4. Les interactions des isoflavonoïdes avec certains médicaments et aliments	35
8.4.1. Interaction isoflavonoïdes -médicaments	35
8.4.2. Interactions isoflavonoïdes-aliments	37
8.5. Effets indésirables des isoflavonoïdes	37
8.6. Contre-indications	39
9. Rôle des isoflavonoïdes dans les plantes	40
10. Conclusion	40
Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes.....	42
1. Introduction	43
2. Stratégie de recherche	43
3. Résultat de recherche	43
4. Discussions	47
4.1. Le potentiel anticancéreux :	47
4.2. Le potentiel antimicrobien	54
4.2.1. Le potentiel antibiotique	54
4.2.2. Le potentiel antiviral.....	59
4.2.3. Potentiel antifongique :	60
4.2.4. Potentiel antiparasitaire :	61
4.3. Potentiel antioxydant :	62
4.4. Le potentiel anti-inflammatoire	63
4.5. Le potentiel thérapeutique contre le diabète et ses complications	64
4.6. Autres potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes	65
5. Conclusion.....	69
Conclusion Générale	70
Références Bibliographiques	72

Liste des figures

Figure 1: Structure de base des flavonoïdes.....	5
Figure 2: structure de base des isoflavonoïdes.....	5
Figure 3: structure de base des néoflavonoïdes.....	5
Figure 4: les principaux structures des flavonoïdes	6
Figure 5: structures des isoflavonoïdes les plus connus.....	7
Figure 6 : les différentes classes des isoflavonoïdes	12
Figure 7: représentation des voies de biosynthèse des flavonoïdes	22
Figure 8 : Métabolisme des isoflavones dans l'intestin avec (A) Schéma potentiel de l'hydroxylation du (S)-équol après le métabolisme de la daidzéine en (S)-équol par les bactéries intestinales et (B) Métabolisme de la génistéine en 5-hydroxy-(S)-équol.....	33
Figure 9 : la progression des études réalisées sur les isoflavonoïdes au fil du temps.....	44
Figure 10 : le nombre d'articles publiés varie en fonction du type de cancer.....	45
Figure 11 : le pourcentage d'articles publiés en fonction du type de cancer	45
Figure 12 : le nombre d'articles publiés en fonction de la potentialité thérapeutique	47

Liste des tableaux

Tableau I : occurrence taxonomique des différentes classes d'isoflavonoïdes	9
Tableau II: classification des isoflavonoïdes.....	14
Tableau III : isoflavonoïdes présentent des propriétés cytotoxiques contre différents types de cancer	49
Tableau IV: les isoflavonoïdes les plus prometteurs contre les bactéries résistantes aux antibiotiques conventionnels	56
Tableau V: isoflavonoïdes agissant en tant qu'agents antiviraux.....	59
Tableau VI : isoflavonoïdes antifongique	61
Tableau VII : les isoflavonoïdes antiparasitaires.....	62
Tableau VIII : les isoflavonoïdes prometteurs pour certains troubles et pathologies humaines	66

Liste des abréviations

AR : L'aldose réductase.

ASE : Extraction accélérée par solvant.

AVB : L'atrésie des voies biliaires.

CA : La calycosine.

CCM : Chromatographie sur colonne.

CD : Cyclodextrines.

CHI : Chalcone isomérase.

CHS : Chalcone synthase.

CYP450 : Cytochrome P450.

DOX : Doxorubicine.

E. coli : Escherichia coli.

ECG : Electrochromatographie capillaire.

ELISA : Dosage immunoenzymatique lié à une enzyme.

ESI-SM : L'ionisation par électro-nébuliseur couplée à la spectrométrie de masse.

EZHP : Electrophorèse capillaire à haute performance.

FT-IR : Spectroscopie infrarouge à transformée de Fourier.

GC-MS : Chromatographie en phase gazeuse et la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse.

GT : Glycosyltransférases.

HID : Isoflavanone déshydratase.

HPLC : Chromatographie liquide à haute performance.

HPLC-ELISA : Chromatographie liquide à haute performance couplée à un dosage immunoenzymatique lié à une enzyme.

Liste des abréviations

HPLC-fluorescence : Chromatographie liquide à haute performance-fluorescence.

HPLC-PDA : Chromatographie liquide à haute performance couplée à un détecteur à barrettes de diodes.

HPLC-PDA-MS : La chromatographie liquide à haute performance couplée à un détecteur à réseau de diode photovoltaïque et à la spectrométrie de masse.

HPLC-SM : Chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse.

HPLC-UV : Chromatographie liquide à haute performance avec détection ultraviolette.

HP- β -CD : Hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine.

IFS : Isoflavone synthase.

L'acétyl-CoA : Acétyl coenzyme A.

L'érythrose-4-p : l'érythrose-4-phosphate.

LC-ESI-MS : Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse avec ionisation par électro spray.

LOX : La lipoxygénase.

MAE : Extraction assistée par micro-ondes.

Malonyl-CoA : Malonyl coenzyme A.

MAO-A: Monoamine oxidase A.

MAO-B: Monoamine oxidase B.

MSPD : Dispersion matricielle en phase solide.

MT : Malonyltransférases.

MX : Mitoxantrone.

NLRP3 : protéine réceptrice cytoplasmique appartenant à la famille des NOD-like receptors (NLRs)

NPCE : Extraction par cavitation à pression négative.

OAT : Les transporteurs d'anions organiques.

Liste des abréviations

OMT : O-méthyltransférase.

PAL : Phénylalanine ammonia lyase.

PDE : phosphodiesterase

P-enol pyruvate : Phosphoénolpyruvate.

PHWE : Extraction par eau chaude sous pression.

RAMEB-CD : Méthyl-bêta-cyclodextrine aléatoire.

RMN : Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire.

RP-UHPLC-PDA : Chromatographie liquide en phase inversée couplée à un détecteur d'iode.

S. aureus : Staphylocoques aureus

S. cerevisiae : Saccharomyces cerevisiae.

SERM : modulateurs sélectifs des récepteurs aux estrogènes

SFE : Extraction par fluide supercritique.

Sirt1 : enzyme de la première classe des sirtuines

SM-UV : Spectrométrie de masse couplée à la spectrophotométrie.

Spectroscopie UV-visible : Spectroscopie ultraviolette-visible.

SULT : Sulfotransférases cytosoliques.

UAE : Extraction assistée par ultrasons.

UDP : uridine diphosphate.

UGT : UDP-glycosyltransférases.

UHPLC-MS : Chromatographie liquide a ultra-haute pression couplée à la spectrométrie de masse.

UHPLC-Q-TOF-SM : Chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse a temps de lumière quadripolaire.

Liste des abréviations

UPLC-UV-DAD : Chromatographie liquide ultra-performante couplée à une détection par barrettes de diodes ultraviolettes Chromatographie liquide à haute performance avec un détecteur à matrice photodiode.

β -CD : Bêta-cyclodextrine.

Introduction Générale

Introduction Générale

Les isoflavonoïdes sont des composés polyphénoliques issus de métabolisme secondaire des plantes supérieures. Ces métabolites constituent une source importante de l'alimentation humaine et jouent des rôles multiples dans la physiologie et l'écologie de chaque espèce végétale. De plus, ils sont dotés d'activités pharmacologiques étendues telles que : les activités antibactériennes, antifongiques, antivirales, antitumorales, anti-inflammatoires, anti-âge (J. F. Wang et al., 2020), les activités oestrogéniques, antioxydantes et anti-oncogènes in vivo (Sajid et al., 2021) et d'une toxicité extrêmement faible, ils sont donc devenus le point de mire de la découverte et du développement des nouveaux médicaments (J. F. Wang et al., 2020).

Certains isoflavonoïdes sont des phytoestrogènes alimentaires naturels présents dans différentes plantes, notamment dans les légumineuses, comme le soja (Hur & Rafii, 2006) et ils sont couramment utilisés dans l'industrie des cosmétiques, des nutraceutiques, des produits pharmaceutiques, des aliments et des boissons. Toutefois, le secteur pharmaceutique détient la plus grande part du marché en raison des applications potentielles de ces derniers dans les maladies chroniques et cardiovasculaires.

En 2018, le marché des isoflavonoïdes était de plus de 13,5 milliards de dollars américains et devrait atteindre 30 milliards de dollars d'ici 2025, ils ont actuellement extrait principalement des plantes. Cependant, les plateformes de production alternatives sont également explorées pour leur production durable afin de maintenir un approvisionnement constant sur le marché en croissance (Sajid et al., 2021).

La plupart des recherches se sont concentrées sur les sources végétales, et relativement peu d'attention a été accordée aux micro-organismes comme sources potentielles de ces composés malgré que la présence de voies métaboliques de biosynthèse des isoflavonoïdes dans les micro-organismes a été confirmée. En particulier, les champignons et les actinomycètes qui présentent des voies biochimiques uniques et inhabituelles. Par conséquent, les isoflavonoïdes dérivés de ces microorganismes revêtent une grande importance (Wang et al., 2020).

Vue l'intérêt croissant des isoflavonoïdes dans l'industrie pharmaceutiques et cosmétiques, l'objectif de ce mémoire est de réaliser une revue bibliographique sur l'origine, l'actualité ainsi que les potentialités thérapeutiques de ces métabolites secondaires.

Généralités sur les isoflavonoïdes

1. Généralité

Les flavonoïdes sont des composés phénoliques très répandus chez les végétaux supérieurs avec des localisations ubiquitaires sous forme de mélanges complexes de différents composants.

Les flavonoïdes jouent des rôles indispensables dans la plante, telles que la pigmentation de ses divers organes, la défense et la résistance pendant sa croissance et son développement, ils sont responsables aussi de la saveur et de la germination du pollen. De plus, ils possèdent des activités pharmacologiques variées et nombreuses : des activités antioxydantes, antitumorales, anti-leucémiques, anti-inflammatoires et immunomodulatrices (T. Wang et al., 2019) la raison pour la quelles ils sont considérés comme des sources potentielles de nouveaux médicaments.

En industrie ; les flavonoïdes ont été utilisés comme colorants et dans la fabrication de fibres, de colles, d'huiles, de cires, d'agents aromatisants, de remèdes et de parfums (Croteau, R., Kutchan, T.M. and Lewis, N.G. (2000) *Natural Products (Secondary Metabolites). Biochemistry and Molecular Biology of Plants*, 24, 1250-1319. - References - Scientific Research Publishing, n.d.), (Dewick, 2002). Ses principales sources alimentaires sont les fruits, les légumes, les boissons d'origine végétale comme le vin et les produits à base de cacao, le thé et le vin rouge. Parmi les fruits, les baies, les prunes, les cerises et les pommes sont les plus riches en flavonoïdes, alors que les fruits tropicaux sont pauvres en flavonoïdes. Dans les légumes, les niveaux les plus élevés de flavonoïdes se trouvent dans les fèves, les olives, les oignons, les épinards et les échalotes (Kopustinskiene et al., 2020).

Ces composés phénoliques sont caractérisés par un squelette de base en C₆-C₃-C₆, avec 2 cycles aromatiques, A et B, reliés par un hétérocycle C. En fonction de la position de l'attachement du noyau B à l'hétérocycle C, ce groupe de produits naturels peut être divisé en trois classes : les flavonoïdes (figure 1), les isoflavonoïdes (figure 2), les néoflavonoïdes (figure 3) (Grotewold, 2006).

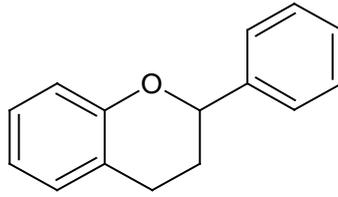


Figure 1: Structure de base des flavonoïdes

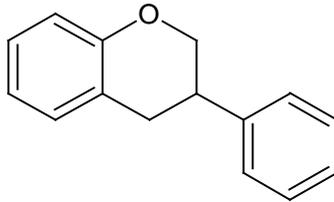


Figure 2: Structure de base des isoflavonoïdes

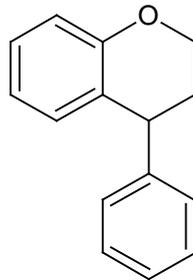


Figure 3: structure de base des néoflavonoïdes

Puisque les localisations, les répartitions et les rôles des flavonoïdes sont diversifiés, leurs structures chimiques varient aussi et on distingue six groupes essentiels : isoflavonoïdes, flavanones, flavanols, flavonols, flavones et anthocyanidines. Malgré la diversité de ses structures, la diphenylpropane (C6-C3-C6) est la structure en commun de tous les flavonoïdes (Kopustinskiene et al., 2020).

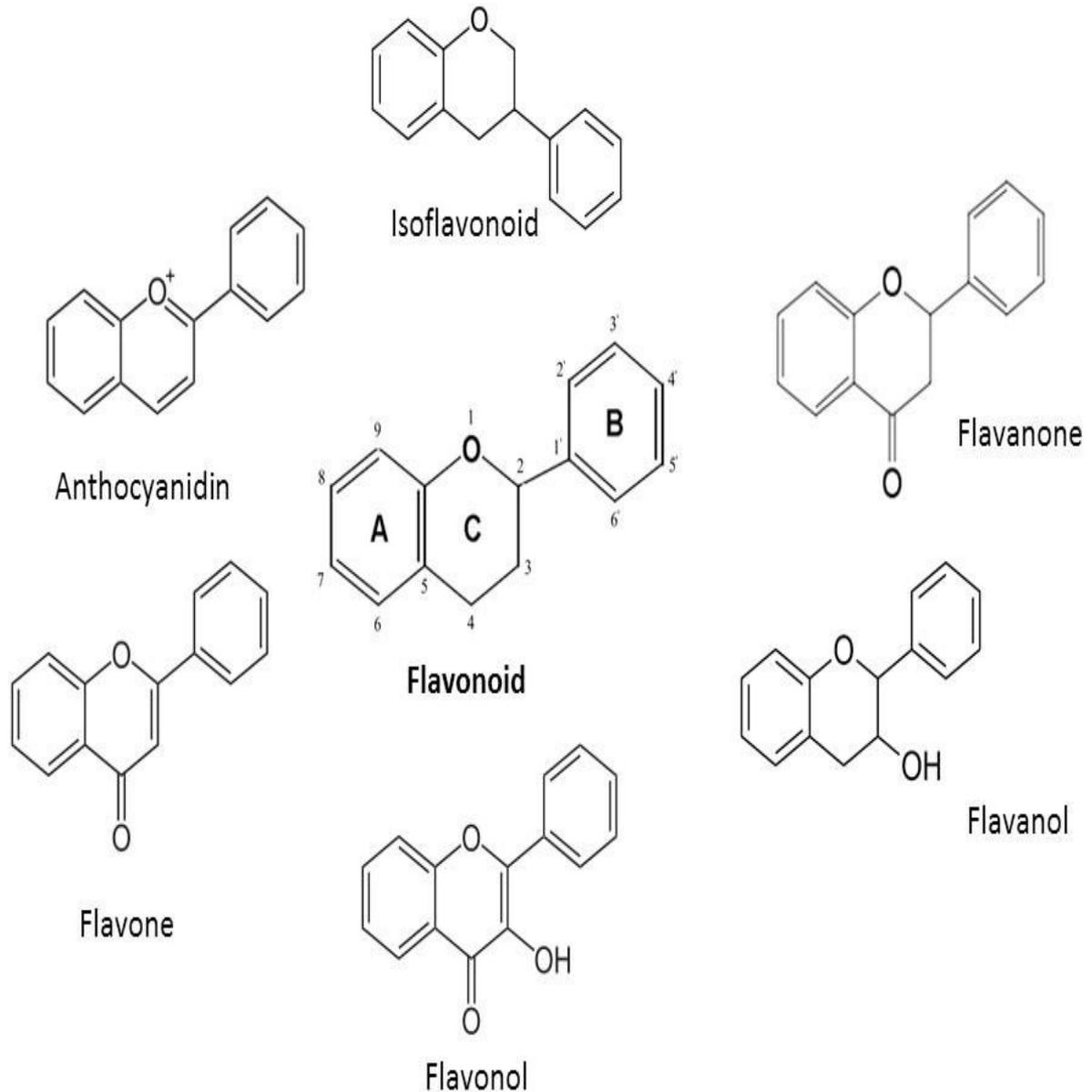


Figure 4: Les principales structures des flavonoïdes

2. Définition

Les isoflavonoïdes sont des métabolites secondaires de plantes de type polyphénoliques à faible poids moléculaire (Ignat et al., 2011). Chez les plantes, les isoflavonoïdes se présentent sous forme d'aglycone ou de glycosides (généralement avec du glucose, du rhamnose et de l'apiose), les glycosides d'isoflavonoïdes étant moins répandus que les aglycones (Al-Maharik, 2019). Ils sont classiquement considérés comme des antioxydants alimentaires. Contrairement à d'autres groupes des flavonoïdes, la présence des isoflavonoïdes dans le règne végétal est relativement rare, probablement en raison de l'incidence sporadique d'isoflavone synthase.

Généralités sur les isoflavonoïdes

Les isoflavonoïdes possèdent de nombreuses activités biologiques, notamment des activités antioxydantes, anticarcinogènes et antiprolifératives, une réduction de l'ostéoporose et des maladies cardiovasculaires et sont utilisés dans le traitement des symptômes de la ménopause (Al-Maharik, 2019). Les isoflavonoïdes les plus connus sont la génistéine et la daïdzéine (Kopustinskiene et al., 2020).

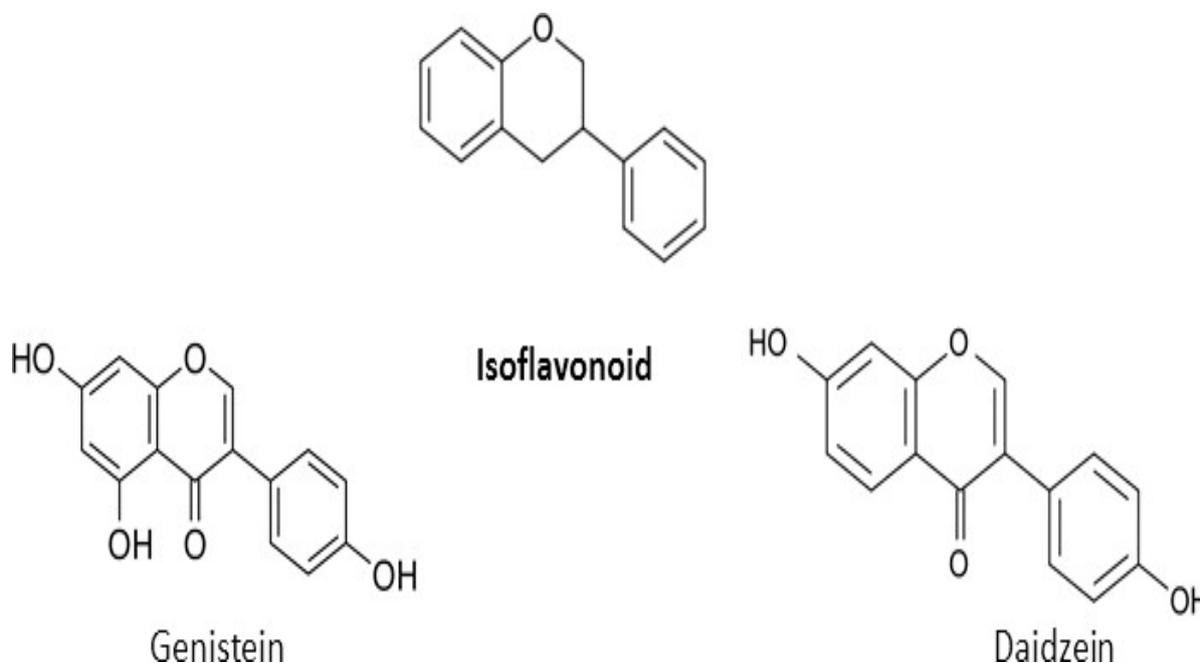


Figure 5: Structures des isoflavonoïdes les plus connus (Kopustinskiene et al., 2020)

3. Répartition botanique et localisation

Les isoflavonoïdes se trouvent principalement dans des végétaux supérieurs en particulier la famille des Leguminosae. Leurs aglycones sont présents dans diverses parties des plantes, telle que racines, les graines, les rhizomes, le bois, l'écorce, les feuilles et les fleurs (Lwashina, 2000a). Cependant, certains de ces composés ont également été isolés à partir des microorganismes, notamment des bactéries d'actinomycètes et certains champignons microscopiques tels que *Aspergillus Flavus*, *Botrytis Cinerea*.

Jusqu'à présent, seuls 24 nouveaux composés d'isoflavones et de flavonoïdes provenant de champignons et d'actinomycètes ont été identifiés. Parmi ceux-ci, seuls quelques-uns sont considérés comme des molécules bioactives très puissantes qui pourraient être des candidats de médicaments potentiels (J. F. Wang et al., 2020).

Aujourd'hui, plus de 2400 isoflavonoïdes provenant de plus de 300 plantes ont été identifiés qui sont généralement présents en faibles quantités dans les graines et les racines de

Généralités sur les isoflavonoïdes

la famille des Fabaceae, y compris plusieurs plantes couramment consommées telles que la réglisse, l'orge, le brocoli, le chou-fleur, le soja et les fèves et sous forme de traces dans le vin rouge, la luzerne, le trèfle rouge et les grains de lin (Sajid et al., 2021). Cependant, jusqu'à 59 familles de plantes non légumineuses, comme Iridaceae, Rosaceae et Liliaceae ont également été signalées comme synthétisant des isoflavonoïdes (Sajid et al., 2022). Plus de deux cents différents d'isoflavonoïdes ont été signalés dans les non-légumineuses et le nombre est encore plus important si l'on considère la variété des glycosides. Il apparaît qu'au moins 225 isoflavonoïdes provenant de 59 familles de plantes non-légumineuses ont été décrits à ce jour.

Le tableau I représente la répartition des différentes classes d'isoflavonoïdes dans 43 familles non-légumineuses, le spectre des taxons producteurs d'isoflavonoïdes comprend les représentants de quatre classes de plantes multicellulaires, à savoir les Bryopsida, les Pinopsida, les Magnoliopsida et les Liliopsida. Les 43 familles non légumineuses ont été signalées comme produisant des isoflavonoïdes : les isoflavones sont présents dans les 42 familles, les coumestanes ont été signalés dans 3 familles, les coumaronochromones dans 3, les ptérocarpanes dans 9 et les roténoïdes dans 8 familles. Des isoflavonoïdes prénylées ont été trouvées dans 15 familles non légumineuses et des dimères, hétérodimères ou oligomères d'isoflavonoïdes dans trois familles (Lapčík, 2007).

Généralités sur les isoflavonoïdes

Tableau I : occurrence taxonomique des différentes classes d'isoflavonoïdes

Division	Classe	Sous-classe	Ordre	Famille	Isoflavon es	3- arylcou marines	Coumaro nochrom ones	Coumesta nes	Ptérocarp anes	Roténoïd es	Prénylatio n	Bisoflav ones
Bryophyta	Bryopsida	Bryidae	Bryales	Bryaceae	+							+
Coniferophyta	Pinopsida		Pinales	Araucariaceae	+							
Coniferophyta	Pinopsida		Pinales	Cupressaceae	+							
Coniferophyta	Pinopsida		Pinales	Podocarpaceae	+							
Magnoliophyta	Liliopsida	Commelinidae	Cyperales	Poaceae	+			+				
Magnoliophyta	Liliopsida	Commelinidae	Cyperales	Cyperaceae	+						+	
Magnoliophyta	Liliopsida	Commelinidae	Eriocaulales	Eriocaulaceae	+							
Magnoliophyta	Liliopsida	Commelinidae	Juncales	Juncaceae	+							
Magnoliophyta	Liliopsida	Liliidae	Liliales	Asphodelaceae	+	+						
Magnoliophyta	Liliopsida	Liliidae	Liliales	Iridaceae	+				+	+	+	
Magnoliophyta	Liliopsida	Liliidae	Liliales	Liliaceae	+				+			
Magnoliophyta	Liliopsida	Liliidae	Liliales	Stemonaceae	+					+		
Magnoliophyta	Liliopsida	Liliidae	Liliales	Smilacaceae	+							
Magnoliophyta	Liliopsida	Zingiberidae	Zingiberales	Zingiberaceae	+				+		+	
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Asteridae	Asterales	Asteraceae	+			+			+	
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Asteridae	Gentianales	Apocynaceae	+		+					
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Asteridae	Gentianales	Asclepiadaceae	+					+		
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Asteridae	Lamiales	Verbenaceae	+							
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Asteridae	Rubiales	Rubiaceae	+		+					
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Asteridae	Scrophulariales	Scrophulariaceae	+					+	+	
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Asteridae	Solanales	Solanacée	+							
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Asteridae	Solanales	Convolvulaceae	+				+		+	
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Caryophyllidae	Caryophyllales	Amaranthaceae	+							
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Caryophyllidae	Caryophyllales	Chenopodiaceae	+			+				
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Caryophyllidae	Caryophyllales	Nyctaginaceae	+		+			+	+	
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Caryophyllidae	Polygonales	Polygonaceae	+							
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Dilleniidae	Capparales	Brassicaceae	+							
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Dilleniidae	Ebenales	Sapotaceae	+							+
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Dilleniidae	Malvales	Bombacaceae	+							
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Dilleniidae	Malvales	Malvaceae	+							
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Dilleniidae	Malvales	Sterculiaceae	+				+			
Magnoliophyta	Magnoliopsida	Dilleniidae	Theales	Clusiaceae	+						+	

Généralités sur les isoflavonoïdes

Suite du tableau I

Magnoliophyta	Magnoliopsida	Dilleniidae	Theales	Ochnaceae	+						+	+
		Dilleniidae	Violales	Cucurbitaceae	+							
			Violales	Violaceae	+							
		Hamamelidae	Myricales	Myricaceae	+			+	+		+	
			Urticales	Cannabaceae	+							
				Moraceae	+						+	
				Urticaceae	+						+	
		Magnoliidae	Laurales	Lauraceae	+							
			Magnoliales	Magnoliaceae	+							
				Myristicaceae	+			+				

4. Structure et classification des isoflavonoïdes

Du point de vue structurel, les flavonoïdes contiennent un squelette de 15 atomes de carbone disposés comme suit : C6-C3-C6 où les deux anneaux phényles (appelés anneau A et anneau B) sont liés par un noyau pyranne hétérocyclique appelé anneau C. Les isoflavonoïdes partagent également ce chromophore de base dans leur structure. Cependant, contrairement aux autres classes de flavonoïdes, le cycle phényle B est attaché à la position 3 d'hétérocycle C plutôt qu'en position 2. Comme pour de nombreux flavonoïdes, l'état d'oxydation et le schéma d'hydroxylation du cycle C rendent les isoflavonoïdes structurellement diversifiés. Comme l'illustre la figure ci-dessous (figure 6), au moins dix sous-classes d'isoflavonoïdes sont connues, notamment les isoflavanes, les isoflavanones, les isoflav-3-ènes, les isoflavan-4-ols, les isoflavones, les roténoïdes, les coumarines, les coumestanes, les coumaronochromones et les ptérocarpanes (Desta & Abd El-Aty, 2022).

Parmi ces derniers les isoflavones sont les plus répandus, alors que les isoflavonols et les coumaronochromones sont peu rencontrés. Les dérivés glycosylés sont très fréquents chez les isoflavones mais ils sont très rares dans les autres sous-classes d'isoflavonoïdes (Lwashina, 2000b).

Généralités sur les isoflavonoïdes

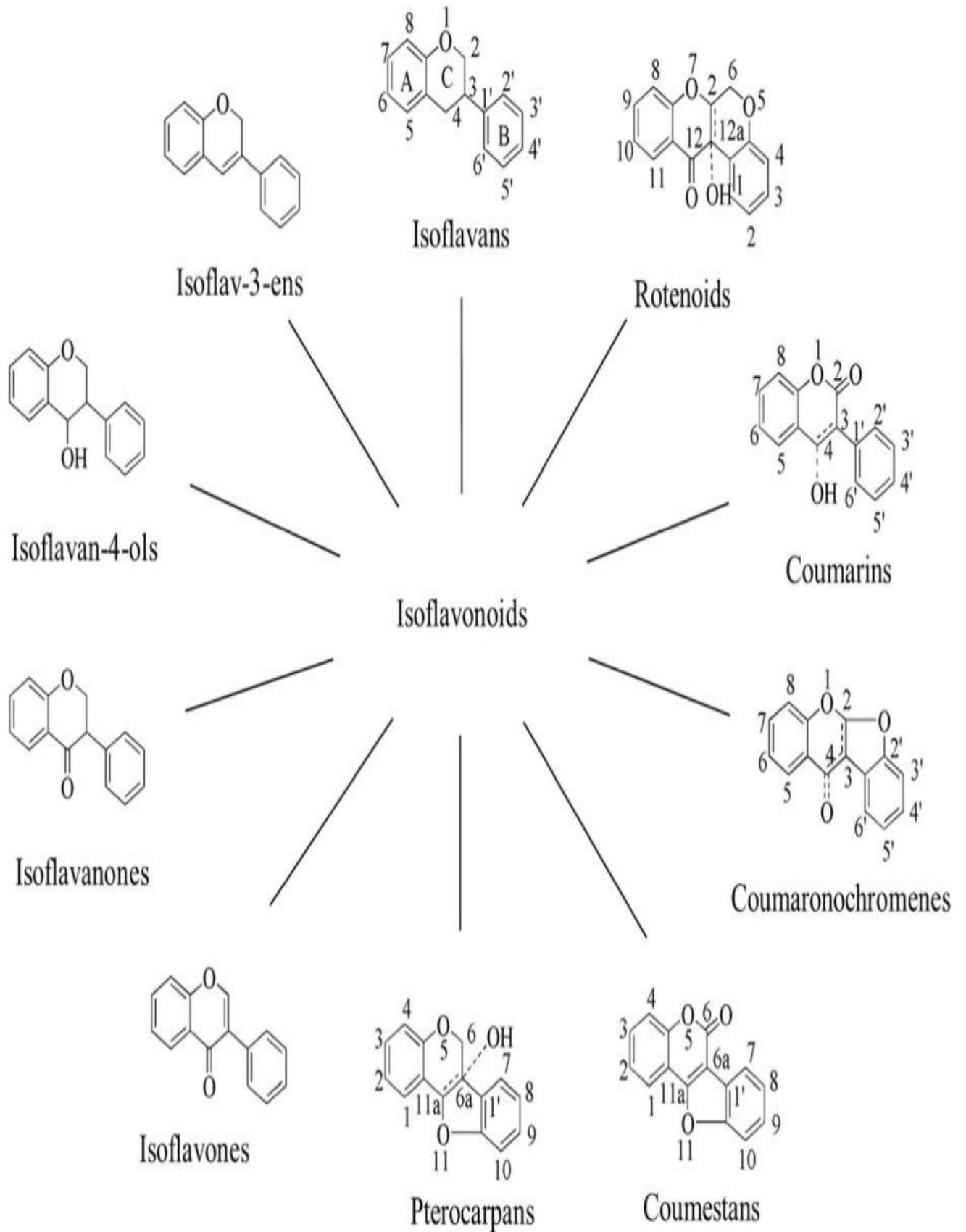


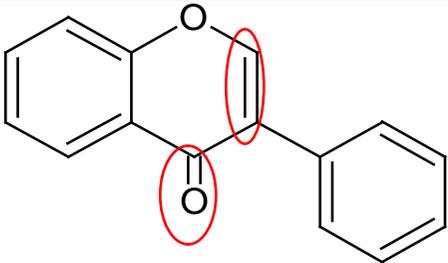
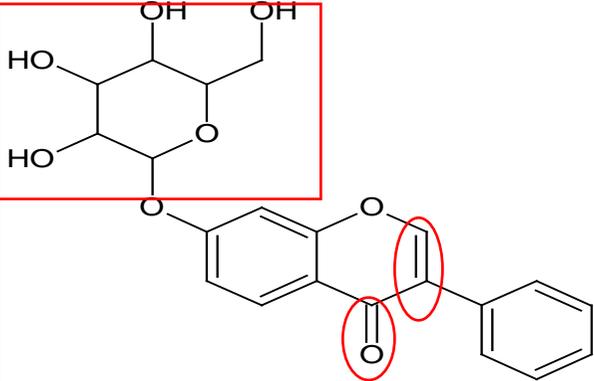
Figure 6 : les différentes classes des isoflavonoïdes

Généralités sur les isoflavonoïdes

Le tableau II représente les structures et les caractéristiques de chaque classe des isoflavonoïdes, ainsi que leurs principales sources.

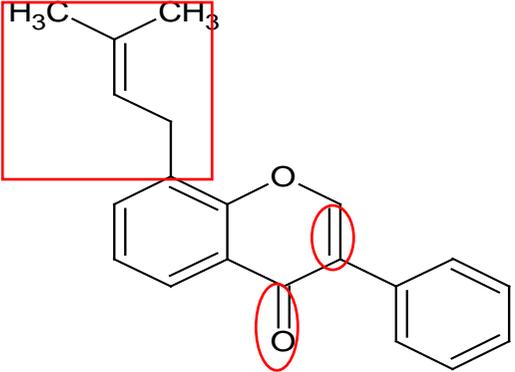
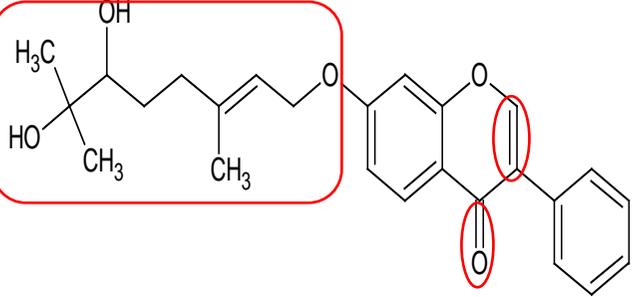
Généralités sur les isoflavonoïdes

Tableau II: classification des isoflavonoïdes

La classe d'iso flavonoïde	Structure chimique	Les caractéristiques de chaque classe	Source végétale	Les composés de chaque source	Référence bibliographique
Isoflavones Simples		Caractérisé par une fonction cétone en C4, une double liaison au niveau du carbone C2-C3 et des groupement hydroxyles, méthoxyles, hydroxyméthyle, acétyles ou méthylénedioxyles	Trèfle rouge (<i>Trifolium pratense</i>)	Formononétine et biochanine A	(Al-Maharik, 2019) (Křížová et al., 2019) (Grotewold, 2006)
Isoflavones Glycolyses		Contiennent une ou plusieurs unités de sucre dans leur structures	Soja (<i>Glycine max</i>) Les espèces de <i>Millettia</i>	Genistine et Daidzine Mildiside A	(Desta & Abd El-Aty, 2022) (Křížová et al., 2019)

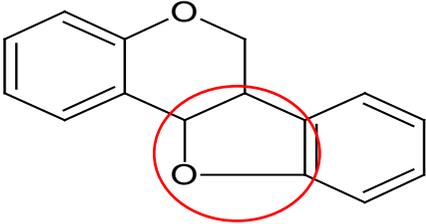
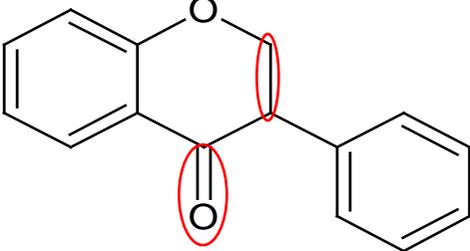
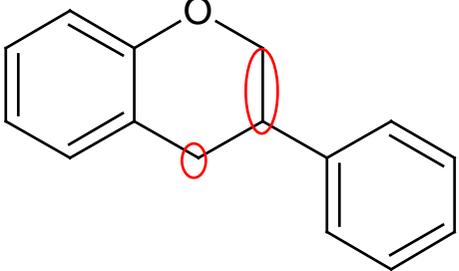
Généralités sur les isoflavonoïdes

Suite du tableau II

<p>Isoflavone Prénylé</p>		<p>Contenant un ou plusieurs unités de 3,3-diméthyl allyle (groupement prényl) Le groupe prénylé peut être Linéaire ou cyclique (comme la pyranne ou le furane), et il peut être O-prénylé ou c-prénylé. À cet égard, les positions 4,6, 7 et 8 se sont révélées être des sites potentiels de prénylation</p>	<p>Les feuilles de <i>M. extensa</i></p>	<p>Millexatine A et millipurone</p>	<p>(Desta & Abd El-Aty, 2022) (Al-Maharik, 2019)</p>
<p>Isoflavone Géranylé</p>		<p>Contiennent un substituant isoprénoïde C₁₀ appelé géranyle (unité [E]-3, 7- diméthyl-2,6-octadiényle)</p>	<p>Genre <i>Campylotropis</i></p>	<p>Griffonianone D</p>	<p>(Desta & Abd El-Aty, 2022)</p>

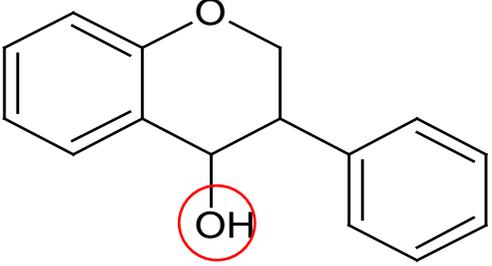
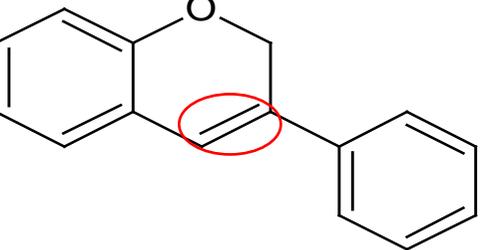
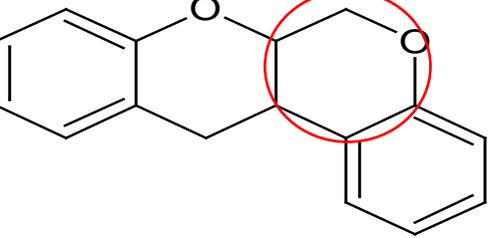
Généralités sur les isoflavonoïdes

Suite du tableau II

Ptérocarpane		<p>Décrits comme des benzo-pyrano-furano-benzène. La classe des ptérocarpans est la deuxième plus grande sous-classe et ils sont connus comme des phytoalexines</p>	<p><i>M. brandisiana</i> <i>M. nitida</i>, <i>M. extensa</i> et <i>M. brandisiana</i></p>	<p>Médicarpine Maackiaine</p>	<p>(Al-Maharik, 2019) (Desta & Abd El-Aty, 2022) (Grotewold, 2006)</p>
Isoflavanone		<p>Caractérisé par un noyau 3-phénylchromén-4-one et ils sont dépourvus de doubles liaisons au niveau de l'hétérocycle C</p>	<p>Bois de cœur de <i>Dalbergia odorifera</i> T</p>	<p>(3R) -3,7-dihydroxy-2,4-diméthoxyisoflavone et (3S) -7-hydroxy-2,4,5-triméthoxyisoflavone</p>	<p>(Al-Maharik, 2019) (Grotewold, 2006)</p>
Isoflavane		<p>Caractérisé par l'absence de liaison C=C et/ou C=O au niveau du cycle C. Ils sont répartis en simples et prénylés. Les isoflavanes sont des phytoalexines des légumineuses</p>	<p>Réglisse (<i>Glycyrrhiza glabra</i>)</p>	<p>Glabridine</p>	<p>(Desta & Abd El-Aty, 2022) (Al-Maharik, 2019) (Haraguchi et al., 2010) (Grotewold, 2006)</p>

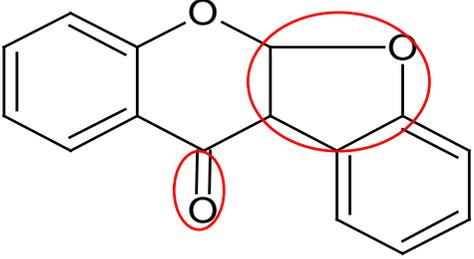
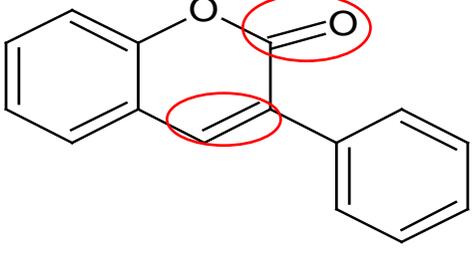
Généralités sur les isoflavonoïdes

Suite du tableau II

Isoflavanol		<p>Son hétérocycle centrale C ne possède qu'une seule substitution en position 4 qui est un groupement hydroxyle</p>	<p><i>Abrus precatorius</i></p>	<p>L'abruquinone H, J et K</p>	<p>(Al-Maharik, 2019) (Grotewold, 2006)</p>
Isoflav-3-ène		<p>Son hétérocycle C comporte une seule double liaison entre le carbone 3 et 4</p>	<p>Racine de <i>Glycyrrhiza iconica</i></p>	<p>L'iconisoflavene</p>	<p>(Al-Maharik, 2019) (Grotewold, 2006)</p>
Roténoïdes		<p>Presque tous les roténoïdes naturels connus comprennent un substituant dérivé d'un isoprénoïde, généralement en position C-8 et parfois en position C-10.</p> <p>Ils sont utilisés comme des insecticides</p>	<p>Les espèces de <i>Millettia</i> Des graines de <i>Millettia dura</i></p>	<p>La téphrosine La roténone</p>	<p>(Desta & Abd El-Aty, 2022) (Al-Maharik, 2019) (Grotewold, 2006)</p>

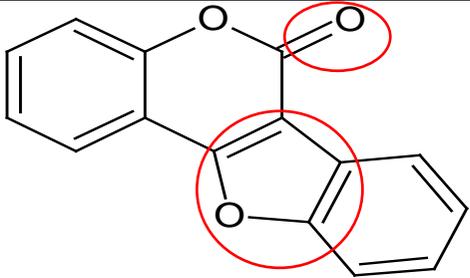
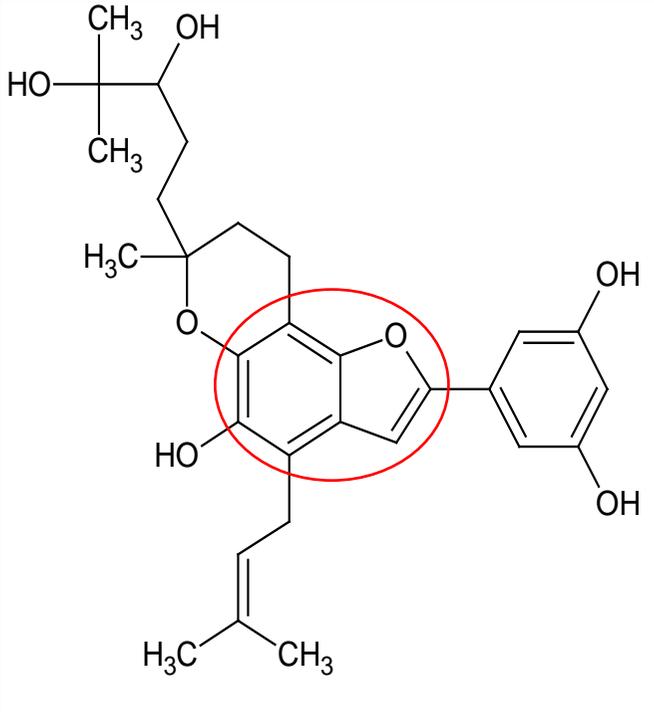
Généralités sur les isoflavonoïdes

Suite du tableau II

<p>Coumaronochromone</p>		<p>Caractérisé par un noyau furane qui relie le cycle C au cycle B et une fonction cétone au niveau du carbone 4.</p>	<p><i>M. extensa</i></p>	<p>Millexatine K, L, M</p>	<p>(Desta & Abd El-Aty, 2022) (Grotewold, 2006)</p>
<p>3-Arylcoumarines</p>		<p>Caractérisé par la présence d'une fonction cétone au niveau C2 et une double liaison C3-C4.</p>	<p>Largement distribuées dans les fruits tels que les cerises et les baies</p>		<p>(Desta & Abd El-Aty, 2022) (Grotewold, 2006)</p>
			<p>La racine de <i>M. griffoniana</i></p>	<p>La 4-hydroxy-5, 6, 7-triméthoxy-3-(3',4'-méthylènedioxy) phénylcoumarine</p>	

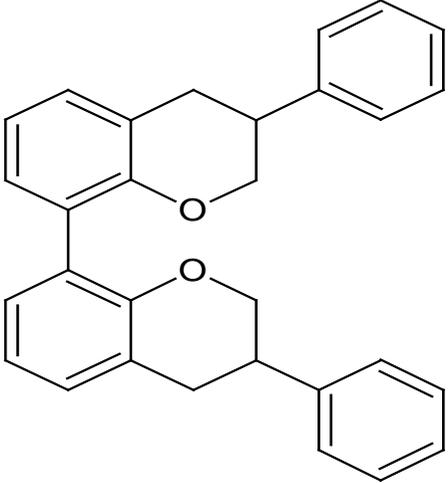
Généralités sur les isoflavonoïdes

Suite du tableau II

<p>Coumestane</p>	 <p>The structure shows a coumestane skeleton with a benzene ring fused to a furan ring, which is further fused to a chromone-like system. Two red circles highlight the furan ring and the carbonyl group at position 2.</p>	<p>Caractérisé par un noyau furane qui relie le cycle A au cycle C et une fonction cétone au niveau du carbone 2</p>	<p>Les racines de <i>C. hirtella</i></p>	<p>Le 2,4,5-trihydroxy-5-méthoxy-2-(3-méthyl-2-butenyl) coumestane</p>	<p>(Al-Maharik, 2019) (Grotewold, 2006)</p>
<p>Arylbenzofurane</p>	 <p>The structure shows a benzofuran core with a 3,4-dihydroxyphenyl group at position 2 and a 3,4-dimethylbut-3-enyl group at position 3. A red circle highlights the benzofuran core.</p>	<p>Caractérisé par un cycle benzofurane dans son squelette de base</p>	<p>L'écorce de la tige de <i>Morus wittiorum</i> <i>M. mesozygia</i></p>	<p>Wittifurand Het U Le (+) - diméthylsmoracine O (Ces molécules présentent des activités antidiabétiques et anti-inflammatoires)</p>	<p>(Al-Maharik, 2019)</p>

Généralités sur les isoflavonoïdes

Suite du tableau II

<p>Dimère, Hétérodimère et Conjugué d'isoflavonoïde</p>		<p>Sa structure contient deux isoflavonoïdes similaires ou différents ainsi que des isoflavonoïdes liés à d'autres types de produits naturels</p>	<p>Les racines d'<i>Amphimas</i> ou <i>ptérocarpoïde</i></p>	<p>Amphi-isoflavone</p>	<p>(Al-Maharik, 2019)</p>
--	---	---	--	-------------------------	---------------------------

Il est intéressant de signaler que certains isoflavonoïdes prénylés des espèces de *Millettia* comme la milleténone A récemment découverte, sont synthétisés. Par conséquent, ces molécules pourraient constituer une grande opportunité de recherche pour la synthèse enzymatique des isoflavones prénylées en laboratoire (Desta & Abd El-Aty, 2022).

5. La biosynthèse des isoflavonoïdes

5.1. La biosynthèse des flavonoïdes

Depuis longtemps, la biosynthèse des flavonoïdes a été considérée comme l'une des voies biosynthétiques les plus caractéristiques des plantes. Toutefois, des études récentes ont signalé leur présence dans diverses sources microbiennes, ce qui confirme la capacité des microbes à transformer et à reconstituer les différentes structures des flavonoïdes (Seo et al., 2022).

En général, la biosynthèse des flavonoïdes se fait par deux voies principales :

La voie de l'acide shikimique : les glucides (hydrate de carbone) sont dégradés par la voie des pentoses phosphate et la glycolyse, produisant ainsi l'érythrose-4-phosphate et le phosphoénolpyruvate. Ces deux composés donnent lieu à l'acide shikimique. Il est important de noter que la tyrosine et la phénylalanine sont des intermédiaires métaboliques entre l'acide shikimique et l'acide cinnamique (Haslam & Cai, 1994), (Dewick, n.d.). La plupart des composés phénoliques secondaires sont synthétisés à partir de la désamination de la phénylalanine pour former de l'acide cinnamique. L'enzyme responsable de cette réaction, appelée la phénylalanine ammonia lyase (PAL), joue un rôle clé en orientant le carbone vers la production des composés phénoliques plutôt que vers la production de métabolites primaires comme les protéines (O. Yu et al., 2003). Par la suite l'acide cinnamique donne naissance à la chalcone qui est la structure de base des flavonoïdes (Dewick, n.d.).

La voie de l'acide malonique : la glycolyse et la β -oxydation ; deux voies métaboliques distinctes qui produisent de l'acétyl-CoA, donnant par la suite le malonate. La cyclisation des chaînes polycétoniques, obtenues par condensation répétée d'unités « Acétate » se fait par carboxylation de l'acétyl-CoA (Figure 8) (Fleeger & Flipse, 1964), (Métabolisme Des Végétaux - Physiologie et Biochimie - Gerhard Richter (EAN13 : 9782880742317) | EPFL PRESS, n.d.).

Généralités sur les isoflavonoïdes

La chalcone synthase (CHS) catalyse la condensation séquentielle de trois molécules de malonyl-CoA et d'une molécule de p-coumaroyl-CoA, formant ainsi une chalcone (une séquence C6-C3-C6, son cycle n'est pas encore fermé). Par la suite, la chalcone isomérase (CHI) permet la fermeture du cycle C, donnant ainsi naissance à la naringénine (O. Yu et al., 2003).

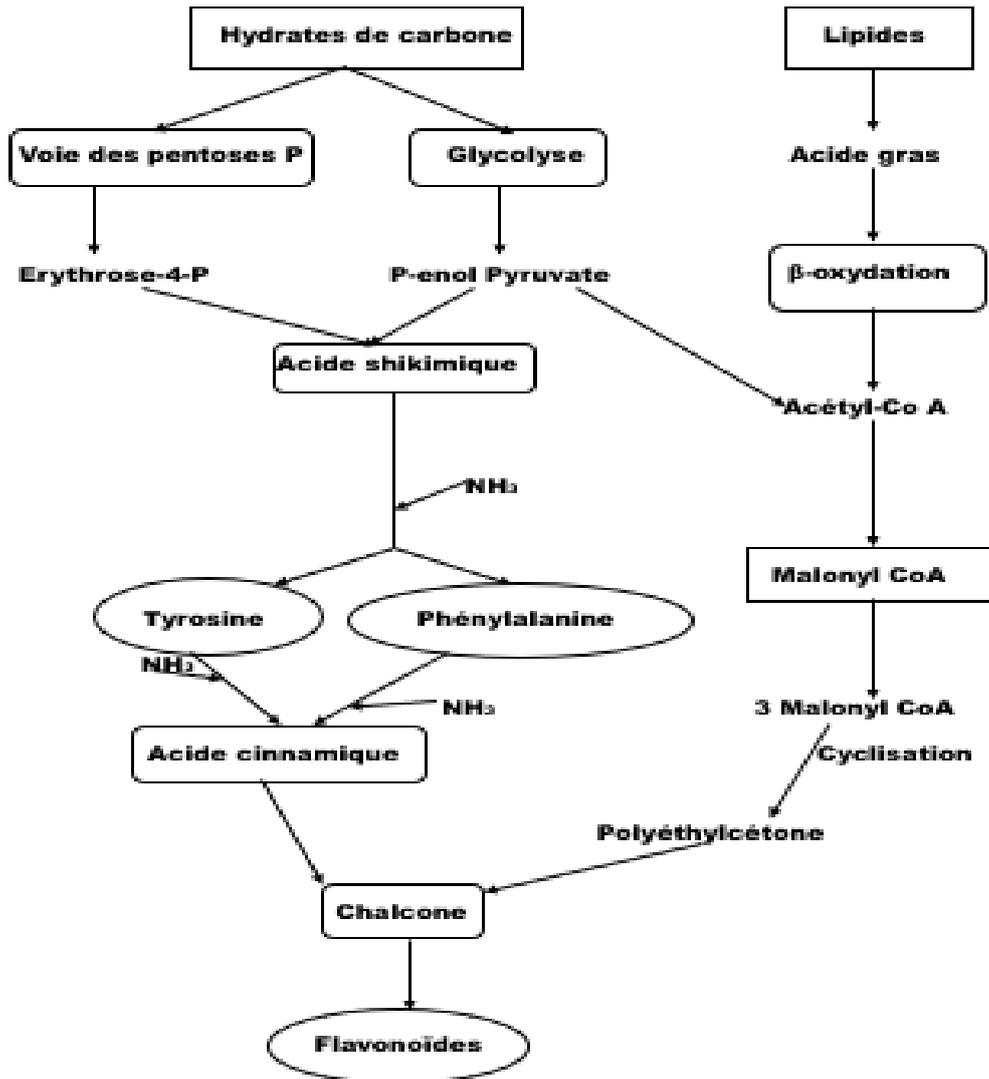


Figure 7: représentation des voies de biosynthèse des flavonoïdes

5.2. Les enzymes clés de la biosynthèse des isoflavonoïdes

5.2.1. La chalcone synthase (CHS)

Dans la biosynthèse des isoflavonoïdes, la CHS fournit le métabolite critique, le chalcone. Il existe généralement une relation étroite entre l'expression de ces gènes et l'accumulation d'isoflavonoïdes. Par exemple, il a été démontré que tous les gènes membres de la famille CHS (CHS1, CHD2, CHS3, CHS5, CHS6 et CHS7/8) sauf un (CHS4) accumulent des niveaux de transcription plus élevés pendant la réponse de défense à l'infection par *Pseudomonas syringae* dans le soja (H. Du et al., 2010).

5.2.2. Chalcone isomérase (CHI)

Enzyme très stable qui intervient dans la première étape de la voie des isoflavonoïdes. Elle est stéréospécifique et accélère considérablement la cyclisation supplémentaire spontanée des chalcones pour former le noyau de flavone.

5.2.3. Isoflavone synthase (IFS)

Enzyme clé dans la synthèse des isoflavonoïdes car il est responsable de la réaction de migration du groupement aryle. Cette migration commence par l'attraction de l'hydrogène en position 3, suivie de la migration du cycle B de C-2 à C-3 et de l'hydroxylation du radical en C2 (Akashi et al., 2005), (Tian et al., 2008). Outre, il pourrait y avoir un grand potentiel pour l'ingénierie des isoflavonoïdes afin d'améliorer la valeur nutritionnelle d'une gamme plus large de cultures qui ne synthétisent normalement pas ces composés.

5.2.4. Isoflavanone déshydratase (HID)

La famille des isoflavanones déshydratases appartient à une grande famille de carboxylestérases qui catalyse l'étape finale de la formation du squelette d'isoflavonoïdes. L'IFS ont été largement étudiés au niveau des enzymes et des gènes.

5.2.5. Méthyltransférases

Les O-méthyltransférases (OMT) végétales jouent un rôle important dans le métabolisme secondaire et constituent une grande famille d'enzymes qui catalysent le transfert du groupe méthyle à un groupe hydroxyle spécifique.

5.2.6. Glycosyltransférases (GT)

La glycosylation est une modification répandue des métabolites secondaires des plantes et elle possède un large éventail d'effets sur leur solubilité, leurs propriétés chimiques, leur biodisponibilité, leur stabilité et leur activité biologique. La plupart des activités biologiques et biomédicales des isoflavones ont été identifiées avec leurs formes aglycones, et la conjugaison peut affecter la pharmacocinétique des isoflavonoïdes alimentaires. La glycosylation est catalysée par les UDP-glycosyltransférases (UGT), membres de la superfamille des glycosyltransférases, qui utilisent le sucre uridine diphosphate comme donneur de sucre et catalysent le transfert du groupement glycosylé des sucres activés par le nucléotide diphosphate vers les molécules acceptatrices.

5.2.7. Malonyltransférases (MT)

La malonylation des isoflavonoïdes peut potentiellement empêcher la dégradation enzymatique des glucoconjugués, modifier leur lipophilie et agir comme un signal pour promouvoir les conjugués dans des compartiments spécifiques. Les glycoconjugués malonylés ou acétylés sont généralement considérés comme des formes de stockage qui s'accumulent dans la vacuole centrale ou d'autres compartiments cellulaires spécifiques, servant de réservoir chimique de précurseurs biosynthétiques ou de formes inactives de phytoalexines.

5.3. Compétition entre les enzymes métabolisant les isoflavonoïdes

Le métabolisme secondaire des plantes est généralement divisé en plusieurs branches, et les différentes voies partagent généralement des substrats communs. Il existe donc une concurrence potentielle entre les différentes branches pour le même substrat, ce qui peut constituer un goulot d'étranglement dans l'ingénierie métabolique de la biosynthèse des isoflavones.

5.4. Ingénierie de la biosynthèse des isoflavonoïdes

La modification génétique des voies du métabolisme secondaire pour produire des produits naturels souhaitables est une approche attrayante en biotechnologie végétale. En raison de leur complexité structurelle, la synthèse chimique de certaines métabolites secondaires est non seulement difficile et coûteuse, mais elle aboutit souvent à de faibles rendements.

5.4.1. La modification des gènes de la structure

La surexpression et la suppression d'antisens de gènes d'enzymes clés dans la voie de biosynthèse des isoflavonoïdes dans les plantes hôtes ; se sont avérées être utiles pour élucider la fonction des gènes, ce qui a ouvert de nouvelles possibilités pour améliorer la teneur en isoflavonoïdes spécifiques ou même en nouveaux isoflavonoïdes. Jusqu'à présent, il a été largement prouvé que l'accumulation d'isoflavonoïdes pourrait être affectée par la modification génétique de certains gènes structurels clés dans les plantes.

5.4.2. Ingénierie de la biosynthèse des isoflavonoïdes avec des facteurs de transcription

Des études génétiques récentes sur la voie de biosynthèse des flavonoïdes ont prouvé que les facteurs de transcriptions sont des nouveaux outils moléculaires efficaces pour l'ingénierie métabolique des plantes, afin d'augmenter la production des composés précieux. Aujourd'hui, le mécanisme de régulation moléculaire de la biosynthèse des flavonoïdes a été bien élucidé avec un certain nombre de gènes régulateurs, notamment les facteurs de transcription de type MYB qui sont indiqués pour contrôler la voie de biosynthèse des flavonoïdes.

5.4.3. Ingénierie de la biosynthèse des isoflavonoïdes dans les micro-organismes

Comme alternative, les microbes possèdent de nombreux avantages dans la production des niveaux élevés d'isoflavonoïdes, y compris une croissance rapide, un contrôle précis des conditions de croissance, une relative facilité d'adaptation génétique et une capacité d'adaptation à l'environnement. Ils facilitent la manipulation, approvisionnement abondant en substrats, grande constance du produit, etc. aujourd'hui, les microbes procaryotes et eucaryotes tels que *E. coli* et *Saccharomyces cerevisiae* sont largement utilisés comme systèmes modèles pour produire ces précieux produits.

5.5. Remarques et études futures sur la biosynthèse des isoflavonoïdes

L'objectif du génie génétique dans les voies métaboliques secondaires était d'augmenter ou de diminuer la quantité d'un certain composé. Les progrès récents dans l'identification et la caractérisation des enzymes clés de la voie de biosynthèse des isoflavonoïdes permettent de modifier génétiquement le niveau et la composition des isoflavonoïdes dans les plantes. Récemment, la combinaison de la méthode de modélisation moléculaire, de l'étiquette d'activation et des approches génomiques fonctionnelles s'est avérée être un outil puissant

Généralités sur les isoflavonoïdes

pour accélérer les études complètes du métabolisme des plantes dans des tissus spécialisés ou des organismes entiers. Cependant, l'ingénierie des voies complexes du métabolisme secondaire nécessite souvent la manipulation de plusieurs gènes étrangers simultanément. Jusqu'à présent, il existe généralement des limitations techniques, notamment l'absence d'un protocole de transformation à haute fréquence, bien qu'il y ait eu quelques succès notables dans ce domaine. En outre, des ensembles de gènes de la voie des isoflavonoïdes sont coréglés de manière spatiale et temporelle et la quantité d'isoflavonoïdes dans les plantes est variable et influencée par des facteurs génétiques et environnementaux.

En raison de la complexité du métabolisme et de la compréhension limitée de certains mécanismes, l'application des outils moléculaires pour étudier le métabolisme secondaire des plantes est actuellement limitée par l'annotation déficiente ou inexacte des enzymes du métabolisme secondaire.

Des études génétiques récentes montrent que les facteurs de transcription sont des outils moléculaires alternatifs pour l'ingénierie métabolique afin d'augmenter l'accumulation des isoflavonoïdes de manière efficace, car ils évitent l'étape fastidieuse de l'acquisition de connaissances sur toutes les étapes enzymatiques de la voie de biosynthèse mal caractérisée. De plus, en raison de la concurrence entre les différentes branches de la voie de biosynthèse des phénylpropanoïdes, il n'est pas nécessaire de connaître toutes les étapes enzymatiques. La fonction de répression de certains facteurs de transcription ouvre une nouvelle voie potentielle pour manipuler la biosynthèse des isoflavonoïdes en régulant la baisse de certaines branches de compétition dans la voie. Cependant, cette méthode nécessite une compréhension biologique étendue, approfondie et une ressource expérimentale précieuse.

Dernièrement, la reconstruction fonctionnelle des voies des isoflavonoïdes dans certains hôtes microbiens bien caractérisés comme *S. cerevisiae* et *E. coli* a été tentée dans plusieurs systèmes hétérologues. La production réussie d'isoflavonoïdes spécifiques aux plantes *in vivo* a démontré l'utilité des approches de biosynthèse combinatoire pour produire les composés naturels. En revanche, sa production reste encore relativement faible et leur gamme de produit est limitée.

Outre, la transformation génétique multiple des voies métaboliques dans une souche hôte est en effet une méthode couramment utilisée en ingénierie métabolique pour produire des métabolites importants sur le plan nutritionnel. Cependant, cette approche présente des limitations lorsqu'il s'agit de produire ces métabolites à grande échelle. Malgré cela, il est

probable que cette méthode sera largement appliquée à l'avenir en raison de ses avantages uniques.

Par ailleurs, des études antérieures ont montré que la culture de dérivés de différentes plantes légumineuses peut également être une méthode alternative pour produire des isoflavones. Dans cette approche, les plantes légumineuses sont modifiées génétiquement ou sélectionnées pour améliorer la production d'isoflavones. Comparativement aux plantes intactes, les cultures de ces dérivés spécifiques sont capables de produire des niveaux beaucoup plus élevés d'isoflavones.

Cette méthode alternative offre l'avantage potentiel d'une production plus efficace et d'un meilleur rendement en isoflavones. Pourtant, il est intéressant de noter que des recherches supplémentaires sont nécessaires afin de développer cette approche et évaluer sa viabilité à grande échelle.

Ces dernières années, d'important progrès ont été réalisés dans l'amélioration et optimisation des rendements en isoflavonoïdes dans les plantes. De nombreuses nouvelles approches ont été développées pour produire ces composés végétaux naturels, soit par le biais de l'ingénierie métabolique, soit en utilisant des micro-organismes (H. Du et al., 2010).

6. Propriétés physico-chimiques des isoflavonoïdes

Les flavonoïdes se présentent sous deux formes : la forme glycosylée et la forme d'aglycone. Dans le cytosol (PH 7,4), les flavonoïdes se trouvent sous d'un mélange d'anions phénolates et de phénols neutres. La proportion de ces formes dépend du pKa de chaque groupe phénolique. Étant des acides hydrophobes faibles, les flavonoïdes peuvent traverser les membranes cellulaires mitochondriales et agir comme des protonophores (Kopustinskiene et al., 2020). Cependant, la principale limitation de l'utilisation des flavonoïdes en industrie pharmaceutique réside dans leur faible solubilité en solution aqueuse, principalement en raison de la présence de groupements phénoliques (Chebil et al., 2010).

Les isoflavones sont le groupe le plus étudié d'isoflavonoïdes, essentiellement extrait du soja, du trèfle rouge et de la racine du kudzu, en raison de leur consommation en tant que nutriments ou compléments alimentaires (Gampe et al., 2022).

La faible solubilité de la génistéine et de la daidzéine dans le système aqueux nécessite une amélioration de leur solubilité pour pouvoir les utiliser en industrie pharmaceutique. Ces composés sont appropriés pour former des complexes d'inclusion avec les cyclodextrines

(CD) en raison de leur taille et de leur polarité. L'encapsulation moléculaire avec la bêta-cyclodextrine (β -CD), la gamma-cyclodextrine, hydroxypropyl-bêta-cyclodextrine (HP- β -CD) et la méthyl-bêta-cyclodextrine aléatoire (RAMEB-CD) permet d'obtenir une forme solide, dispersée à l'échelle moléculaire et une solubilité aqueuse nettement améliorée de ces composés (Daruházi et al., 2013).

Par ailleurs, La glycosylation des isoflavones améliore leur solubilité, leur biodisponibilité et leur potentiel thérapeutique. On pense également que la prénylation augmente la lipophilie des isoflavones la raison pour laquelle, plusieurs isoflavones prénylées d'origine naturelle ont été synthétisées (Desta & Abd El-Aty, 2022).

De plus, des études ont démontré qu'à haute température, la génistéine et la daidzéine se dégradent plus rapidement dans un environnement alcalin a pH9. La stabilité de ces composés est réduite en milieu basique en raison d'une augmentation de leur oxydation due à une déprotonation (diminution du potentiel d'oxydation) (Ungar et al., 2003). Les groupes hydroxyle situés sur l'anneau benzénique semblent être responsables d'instabilité des composés phénoliques à pH élevés (Friedman & Jürgens, 2000).

7. Extraction, isolement, purification et identification des isoflavonoïdes

7.1.Extraction proprement dite

L'extraction des isoflavonoïdes se fait par le méthanol, l'éthanol, l'acétonitrile, l'acétone ou leurs mélanges avec l'eau.

7.1.1. Les méthodes traditionnelles

L'infusion, la décoction, la percolation, la macération, la méthode de Soxhlet et l'extraction a reflux ont été les méthodes les plus couramment utilisées.

7.1.2. Les techniques modernes

Les méthodes modernes d'extraction sont :

- Extraction assistée par micro-ondes (MAE).
- Extraction assistée par ultrasons (UAE).
- Extraction par cavitation a pression négative (NPCE).
- Extraction par fluide supercritique (SFE).

- Extraction accélérée par solvant (ASE) et extraction par eau chaude sous pression (PHWE).
- Dispersion matricielle en phase solide (MSPD)

Remarque : les méthodes traditionnelles d'extraction sont encore fréquemment utilisées dans les laboratoires de phytochimie à cause de leurs flexibilités. Cependant, ces techniques présentent des inconvénients significatifs, notamment la nécessité d'un investissement important en temps, en énergie et en matériel de départ, ainsi que l'obligation d'utiliser de grandes quantités de solvants potentiellement toxiques. En plus, l'automatisation de ces méthodes est difficile à réaliser, produisent une quantité considérable de déchets et présentent un risque de dégradation des composés thermolabile. Tous ces problèmes ont été résolus par le développement des techniques modernes qui permet d'améliorer le rendement, la sélectivité, la qualité et la sécurité, d'optimiser le temps d'extraction et faciliter la transposition à l'échelle industrielle (Blicharski & Oniszcuk, 2017).

7.2.Séparation, purification et identification des isoflavonoïdes

Les différentes méthodes de séparation, de purification et d'identification des isoflavonoïdes sont :

- Chromatographie sur colonne (CCM) (Kuceta et al., 2014), (Lapčík et al., 1998),(Xiaoli et al., 2006).
- Chromatographie liquide à haute performance (HPLC) (Blicharski & Oniszcuk, 2017) , (Katagiri et al., 2000).
- Dilution avec de l'eau et purification avec une colonne de résine (Blicharski & Oniszcuk, 2017).
- Spectroscopie UV-visible (Blicharski & Oniszcuk, 2017).
- HPLC-fluorescence (Blicharski & Oniszcuk, 2017).
- Electrochromatographie capillaire (ECG) (Blicharski & Oniszcuk, 2017).
- Spectrométrie de masse couplée à la spectrophotométrie (MS-UV) (Kašparová et al., 2012).
- L'ionisation par électro-nébuliseur couplée à la spectrométrie de masse (ESI-SM).
- Spectroscopie ultraviolet-visible (Aguiar et al., 2007).
- HPLC-SM (Barnes et al., n.d.).
- Chromatographie liquide a ultra-haute pression couplée à la spectrométrie de masse (UHPLC-MS) (J. Zhang et al., 2015).

Généralités sur les isoflavonoïdes

- Chromatographie en phase gazeuse et la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) (Careri et al., 2007) et (Lai et al., 2013).
- Spectrophotométrie UV-visible (Careri et al., 2007).
- Les techniques de dosage fluoroimmunologique a résolution temporelle et les dosages radioimmunologiques combinés à l'HPLC (Careri et al., 2007).
- Chromatographie liquide en phase inversée couplée à un détecteur d'iode (RP-UHPLC-PDA) (van Dinteren et al., 2022).
- Chromatographie liquide ultra-performante couplée à une détection par barrettes de diodes ultraviolettes (UPLC-UV-DAD) (Gampe et al., 2021).
- Chromatographie liquide à haute performance avec un détecteur à matrice photodiode (Kennelly2002, n.d.)
- HPLC-ELISA (Lapcik et al., 2006).
- Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse avec ionisation par électro spray (LC-ESI-MS) (W. Liu et al., 2010).
- Spectroscopie IR à transformer de Fourier (FT-IR) (Lv et al., 2008).
- Spectroscopie de résonance magnétique nucléaire (RMN) (Lv et al., 2008) et (Schütz et al., 2011).
- Chromatographie liquide à haute performance avec détection ultraviolette (HPLC-UV) (Thapa et al., 2022).
- Chromatographie liquide à haute performance couplée à la spectrométrie de masse a temps de lumière quadripolaire (UHPLC-Q-TOF-SM) (Al-Maharik, 2019) ,(Zheng et al., 2019)
- Electrophorèse capillaire à haute performance (EZHP) (Fang et al., n.d.) .
- HPLC-PDA-MS (Schütz et al., 2011).
- Dosage radio-immunologique (Lapčík et al., 1998).
- Chromatographie liquide à haute performance couplée à un détecteur a barrettes de diodes (HPLC-PDA) (Aguiar et al., 2007).
- Chromatographie liquide couplée à la spectrométrie de masse (Gampe et al., 2019).
- Dosage fluoroimmunologique (G. J. Wang et al., 2000).
- Dosage immunoenzymatique par ELISA (Sakamoto et al., 2020),(Sakamoto et al., 2022).

8. Usage et pharmacologie

8.1. Usage et utilisation des isoflavonoïdes

Les isoflavones telles que la génistéine et la daidzéine sont présentes à des niveaux relativement élevés dans les préparations pour nourrissons à base de soja (Jefferson et al., 2012), elles sont également présentes dans des compléments alimentaires destinés à la prévention et au traitement des troubles de la ménopause, commercialisés aux Etats-Unis et en France (Hubert & Jane, n.d.), (Vergne & Sauvart, 2006).

De plus, ces compléments alimentaires sont utilisés comme alternative aux traitements hormonaux substitutifs pour soulager les symptômes de la ménopause tels que les bouffées de chaleur, les maux de tête, la sécheresse vaginale ou l'incontinence urinaire. Ainsi que dans la prévention de la perte osseuse post-ménopausique, en particulier chez les personnes qui ne peuvent pas ou ne souhaitent pas suivre un traitement hormonal (L. R. Chen et al., 2019), (Isoflavones - Complément Alimentaire - VIDAL, n.d.), (Phrakonkham et al., 2007).

Parfois, les isoflavones sont utilisées également pour aider à réduire le taux de cholestérol sanguin élevé (Isoflavones - Complément Alimentaire - VIDAL, n.d.).

Outre, l'équol et la glabridine sont actuellement utilisés dans le domaine de la cosmétologie à cause de leurs propriétés bénéfiques sur la peau. L'équol est considéré comme un anti-âge en raison de ses propriétés antioxydantes et la glabridine comme un éclaircissant de la peau puisqu'elle aide à réduire l'hyperpigmentation, ce qui entraîne un teint plus clair et uniforme (What Is Equol ? | Paula's Choice, n.d.), (Lephart, 2016), (Lephart, 2013), (La Glabridine, Actif Végétal & Traitement Naturel de l'hyperpigmentation, n.d.).

8.2. Formes et dosages des compléments à base d'isoflavones

Les compléments à base d'isoflavones sont généralement sous deux formes : gélules ou comprimés et la dose recommandée par Afssa est de 1mg/kg (à ne pas dépasser). (Isoflavones - Complément Alimentaire - VIDAL, n.d.).

En plus, la dose d'isoflavones (la génistéine et la daidzéine) contenue dans une gélule du complément phytosoya est de 17,5mg et la posologie recommandée est de deux gélules par jour. Cependant, la dose permise est 70 mg (quatre gélules) par jour (Baudrant et al., 2004).

8.3. Métabolisme et inhibition enzymatique

8.3.1. Métabolisme

Le métabolisme des isoflavones est complexe puisqu'il résulte d'une combinaison de trois processus : microbiens, mammaliens et intestinaux. De plus, il existe une grande variabilité individuelle dans le métabolisme des isoflavonoïdes, puisque la microflore intestinale diffère d'une personne à une autre, le temps de transit intestinal et les polymorphismes génétiques sont aussi variables.

Au cours des processus de digestion et d'absorption, les isoflavonoïdes subissent souvent des transformations métaboliques. Chez certains individus, la daidzéine peut être convertie par la microflore intestinale en métabolite équol ou en O-desméthylangolensine et la génistéine en p-éthylphénol. Dans certaines conditions nutritionnelles, les concentrations totales d'isoflavones peuvent être mesurées dans l'urine, le plasma et même dans le lait maternel. L'évaluation des isoflavonoïdes dans le liquide d'aspiration du mamelon permet d'élucider leur effet direct sur le tissu mammaire (Miadoková, 2009).

Les bactéries anaérobies productrices d'équol telle que *Slackia isoflavoniconvertens*, *Eggerthella sp. YY7918*, *Lactococcus garvieae* peuvent convertir la daidzéine ou la génistéine en (S)-équol ou (-) -5-hydroxyequol dans l'intestin humain de manière strictement énantiosélective.

Lorsque ces métabolites bactériens intestinaux atteignent leurs organes ou tissus cibles biologiques, ils fonctionnent comme modulateurs sélectifs des récepteurs d'œstrogènes (SERM) sur la base de leur affinité sélective pour récepteurs (beta) par rapport aux récepteurs (alpha). Les phytoestrogènes (équol) a été cliniquement vérifié comme étant efficace contre les problèmes de santé liés aux estrogènes ou à la testostérone, notamment les symptômes de la ménopause chez les femmes, les cancers des ovaires ou de la prostate, l'ostéoporose et même la perte des cheveux. Cependant, son métabolisme dans le corps n'a pas encore été complètement compris (H. Song et al., 2022).

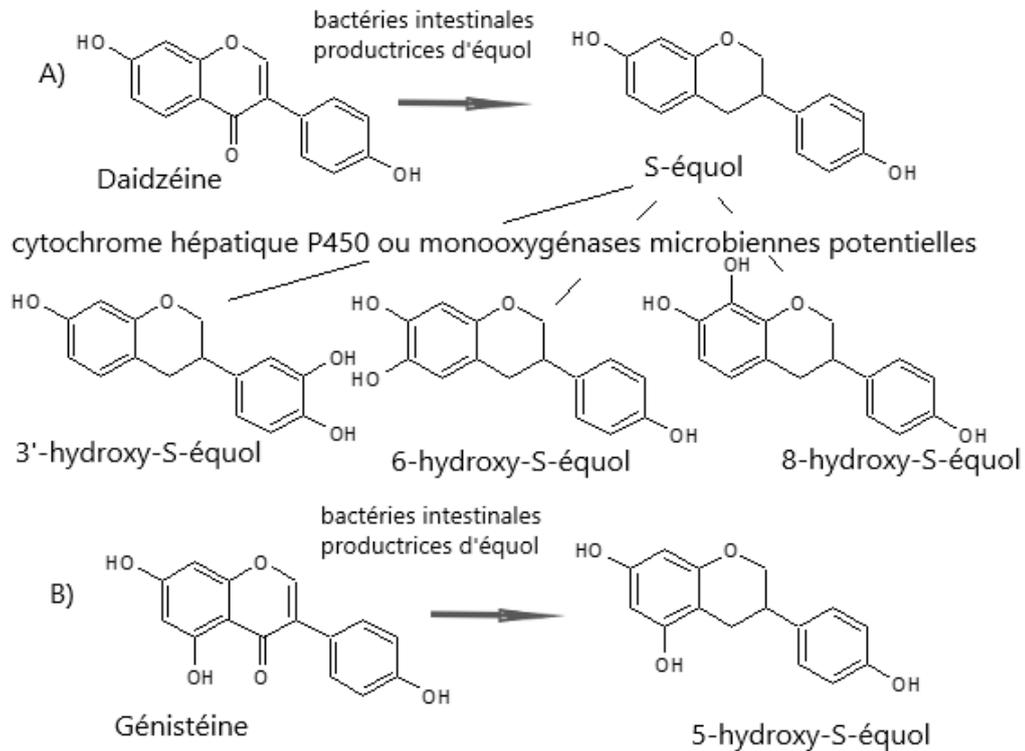


Figure 8 : Métabolisme des isoflavones dans l'intestin avec (A) Schéma potentiel de l'hydroxylation du (S)-équilol après le métabolisme de la daidzine en (S)-équilol par les bactéries intestinales et (B) Métabolisme de la génistéine en 5-hydroxy-(S)-équilol

8.3.2. Inhibition enzymatique

Des études menées in vivo et in vitro démontrent que :

- Les isoflavonoïdes d'*Ononis* sont des inhibiteurs sélectifs et réversibles de la MAO-B
- Les isoflavonoïdes (daidzine, génistéine, biochanine A, formononétine, glycitine, équilol et six glucosides, daidzine, puérrarine, genistéine, sissotrin, ononin et glycitin) sont des inhibiteurs de neuf formes de CYP450 (CYP3A4, CYP1A2, CYP2A, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C19, CYP2C9, CYP2D6, CYP2E1)
- Six isoflavonoïdes (daidzine, daidzine 7- α -L-rhamnoside, daidzine 4',7-di- α -L-rhamnoside, la génistéine 7- α -L-rhamnoside et la génistéine 4',7-di-

Généralités sur les isoflavonoïdes

alpha-L-rhamnoside) ont été isolés à partir de *Streptomyces xanthophaeus* et qui montrent une activité inhibitrice de la Béta-galactosidase (Hazato et al., n.d.).

- Quatre isoflavonoïdes (onogénine, sativanone, médicarpine et calycosine D) ayant des activités anti-hyaluronidase-1 humaine (Addotey et al., 2018).
- Certaines isoflavones et isoflavanes présentent une grande sélectivité vis-à-vis de différentes isoformes de la lipoxygénases (LOX) (Cabezas & Mascayano, 2019).
- L'inhibition de la 5-alpha-reductase est assurés par six isoflavonoïdes dont la génistéine, la biochanine A et l'équol sont les plus puissants (Evans et al., 1995).
- Un nouvel isoflavonoïde, la 4'-hydroxy-2'-méthylalpinum-isoflavone a montré une activité inhibitrice contre la phosphodiesterase-4 (PDE4), une cible thérapeutique de l'asthme (Y. N. Liu et al., 2014).
- L'aldose réductase (AR), l'enzyme clé de la voie des polyols, est connue pour jouer un rôle important dans les complications du diabète. Les inhibiteurs de l'AR seraient donc des agents potentiels pour la prévention des complications diabétiques. L'activité d'inhibition de l'AR de plusieurs isoflavonoïdes a été évaluée in vitro. La tectoridine-40-O-b-D-glucoside a montré une forte activité d'inhibition de l'AR. Des activités similaires ont été enregistrées pour la tectorigénine et la tectoridine naturelles. En revanche, la tectoridine-40-O-b-D-glucoside a montré une activité inhibitrice plus forte que la tectorigénine et la tectoridine (Moon et al., 2006).
- La MAO-A est une protéine cible de la dépression. Cette enzyme est inhibée d'une manière sélective et compétitive par le coumestrol (Seong et al., 2022).
- Cudracusisoflavone A et Cudracusisoflavone B sont des isoflavonoïdes provenant de fruits mûrs et non mûrs de *Cudrania tricuspidata*. Ces deux derniers ont montré des activités inhibitrices de la lipase pancréatique dont Cudracusisoflavone B a montré l'inhibition la plus puissante (Jo et al., 2017).
- L'osajine et la pomiférine, deux isoflavones naturelles prénylées et ses dérivés semi-synthétiques présentent une activité inhibitrice sur la PDE-5A in vitro (Ribaud et al., 2015).

- Une série de roténoïdes et d'isoflavonoïdes naturels et semi-synthétiques ont montré une activité inhibitrice sur la phosphodiesterase AMP cyclique dans le cœur de rat. L'inhibition de la PDE était de type non compétitif (Petkov et al., 1983).
- Les dérivés d'isoflavonoïdes, y compris la prunétine (4',5-dihydroxy-7-méthoxyisoflavone), se sont révélés être de puissants inhibiteurs des aldéhydes déshydrogénases humaines (Sheikh & Weiner, 1997).
- Les isoflavonoïdes inhibiteurs de l'uréase provenant de différentes parties de *Calopogonium mucunoides* (Fabaceae) (Ndemangou et al., 2013).
- La daidzéine et la génistéine inhibent de manière réversible et de façon compétitive la trypsine (Zeng et al., 2016).
- Les isoflavonoïdes de *Radix Astragali* sont considérés comme des inhibiteurs de l' α -glucosidase (Zhao et al., 2015).
- Les enzymes SULT1A3 et SULT2A1 (sulfotransférases cytosoliques) ont été inhibées par les isoflavonoïdes (Harris & Waring, 2008)
- La génistéine est un inhibiteur puissant et spécifique de la tyrosine kinase (Versantvoort et al., 1993).

8.4. Les interactions des isoflavonoïdes avec certains médicaments et aliments

8.4.1. Interaction isoflavonoïdes -médicaments

Les isoflavonoïdes interagissent avec certains médicaments telle que :

- Les isoflavonoïdes conjugués interagissent avec les transporteurs d'anions organiques (OAT) et atténuent la néphrotoxicité de l'adéfovir médiée par OAT1 (Wong et al., 2011).
- Les antibiotiques (par exemple le Kanamycine) réduisent considérablement les concentrations plasmatiques de l'équol et augmentent les concentrations de ses précurseurs (daidzéine et dihydrodaidzéine) (Blair et al., 2003).
- La calycosine (CA) est le principal isoflavonoïdes du *Radix astragali*, il exerce des effets protecteurs contre la cardiotoxicité induite par le doxorubicine (DOX) en

Généralités sur les isoflavonoïdes

- réduisent l'apoptose, en supprimant le stress oxydatif et en régulant la voie Sirt1-NLRP3 (Zhai et al., 2020).
- Le traitement à l'irgenine (isoflavonoïdes) atténue la cardiotoxicité induite par la doxorubicine (DOX) en supprimant l'apoptose, l'inflammation et le stress oxydatif (Guo et al., 2020).
 - La biochanine A inhibe faiblement plusieurs substrats de glycoprotéine P, notamment la dioxine, la vinblastine et la daunomycine. Cette dernière augmente aussi l'exposition au paclitaxel d'une manière significative. De plus, il a été constaté que la biochanine A peut entraîner une augmentation significative de la concentration intracellulaire de mitoxantrone (MX) et modifier le transport directionnel de la MX dans les cellules normales (An & Morris, 2010).
 - Les isoflavones de soja (génistéine et daidzéine) exercent un effet antagoniste sur la warfarine (Baudrant et al., 2004)
 - La puérarine protège les reins contre la néphrotoxicité du cisplatine (X. Ma et al., 2017).
 - La formonétine exerce un effet synergique sur la doxorubicine (Ijcep0008-6434, n.d.).
 - La prise simultanée de la génistéine avec du paclitaxel provoque une réaction toxique due à l'inhibition de métabolisme du paclitaxel et par la suite l'augmentation sa concentration dans le sang la raison pour laquelle le régime posologique doit prendre en considération afin d'éviter une réaction toxique due à la combinaison (X. Li & Choi, 2007).
 - La puérarine à des doses de 80mg/kg, 120mg/kg et 160mg/kg ont amélioré l'activité de la metformine en inversant l'hyperglycémie, les profils lipidiques dysrégulés, le dysfonctionnement du foie, de l'estomac, de l'intestin, des reins et du pancréas, ainsi que l'inflammation. L'association de la puérarine (160mg/kg) et de la metformine (100mg/kg) a permis d'atteindre un niveau normal de la glycémie chez les diabétiques au bout de 4 semaines (Z. Li et al., 2022).
 - La génistéine renforce l'effet du cisplatine par l'inhibition de la croissance des cellules du cancer du poumon in vitro et in vivo (D. Liu et al., 2014).

Généralités sur les isoflavonoïdes

- La dexaméthasone et la génistéine agissent de manière synergique dans le traitement des cancers du foie et du côlon (Hyun Choi et al., 2001).
- La biochanine A a montré une synergie avec la ciprofloxacine contre *S. aureus* ATCC 25923.
- L'effet antistaphylococcique combiné de la génistéine avec la norfloxacine.
- Un régime riche en génistéine pouvait avoir un effet positif sur l'antibiothérapie puisque la génistéine a la capacité d'agir en synergie avec les b-lactamines. Cependant, d'autres recherches sont nécessaires pour confirmer cette suggestion.
- Effet synergique antistaphylococcique *in vitro* du métabolite d'isoflavone déméthyltexasin avec l'amoxicilline et l'oxacilline (Rondevaldova et al., 2018).
- L'exposition de la microflore colique aux antibiotiques a eu divers effets sur le métabolisme de la daidzéine. La tétracycline a complètement éliminé les bactéries métabolisant la daidzéine, la ceftriaxone et ciprofloxacine ont favorisé la croissance des bactéries métabolisant la daidzéine (Sutherland et al., 2012).
- L'effet néoprotecteur de l'isoflavonoïde biochanine A contre les lésions rénales aiguës induites par le cisplatine (Suliman et al., 2018).

8.4.2. Interactions isoflavonoïdes-aliments

Les isoflavonoïdes interagissent avec certains aliments telle que :

- Propylpuerarine ; un antioxydant liposoluble montre un effet synergique avec le β -carotène (R. M. Han et al., 2011).
- Le xylitol alimentaire associé à des isoflavonoïdes peuvent exercer un effet synergique sur la santé osseuse, entraînant la prévention de l'ostéoporose (Tamura et al., 2013).

8.5.Effets indésirables des isoflavonoïdes

Plusieurs études ont mis en évidence de nombreux inconvénients liées à la consommation des isoflavonoïdes, notamment :

- Des symptômes tels que des nausées, des ballonnements, des diarrhées et de la constipation peuvent être provoquer par les isoflavones (L. R. Chen et al., 2019).

Généralités sur les isoflavonoïdes

- Les phytoestrogènes sont des perturbateurs endocriniens, ils pourraient avoir un impact significatif sur le développement postnatal et affecter la santé reproductive ultérieure. Par exemple, le traitement néonatal à la génistéine provoque des cycles œstraux anormaux et une anovulation en raison d'anomalies dans le fonctionnement de l'axe hypothalamohypophyso-ovarien. Ainsi que, l'exposition aux phytoœstrogènes au début de la période prépubertaire. Lorsque les niveaux d'œstradiol endogène sont faibles, pourrait prédisposer les filles à une puberté centrale précoce (bourgeoisements mammaires avant l'âge de 8 ans, d'âge osseuse avancé de plus d'un an et une ménarche avant l'âge de 12 ans), tandis que l'exposition plus tardive pourrait interférer avec la stimulation du développement mammaire. De plus, certaines études ont montré que les femmes nourries avec des préparations à base de soja pendant leur enfance avaient des règles plus longues associées à une dysménorrhée et un risque légèrement accru de diagnostic précoce de fibromes utérins.

Outre, l'exposition des femmes enceintes au phytoestrogènes ont mis en évidence l'incidence accrue du cancer du vagin chez ses petites filles, on observe également une incidence élevée de malformations de l'appareil reproducteur féminin associées à des grossesses extra-utérines et à des accouchements prématurés, ainsi qu'une incidence accrue de fibromes utérins, de cryptorchidie, de kystes épидидymaires et d'inflammation ou d'infection du testicule, en particulier lorsque l'exposition a eu lieu avant la 11^{ème} semaine de gestation (Jefferson et al., 2012), l'ingestion des isoflavonoïdes pendant la grossesse a également été associée à un risque accru d'autisme chez l'enfant (Román, 2007).

- La consommation inconsciente et excessive de génistéine et de daidzéine peut être à l'origine d'infertilité inexplicables due à une altération du récepteur endométriale. Il a été suggéré qu'il pourrait y avoir une relation entre l'augmentation de la production de soja et les cas d'infertilité au cours de ces dernières années. Les personnes chez qui on a diagnostiqué d'infertilité ou présentant des risques d'infertilité devraient faire attention à leur consommation de soja (Toktay et al., 2020).

D'autres part, des études épidémiologiques et expérimentales ont suggéré que le génistéine pourrait jouer un rôle important dans la progression des tumeurs, y compris le cancer du côlon, le cancer de la prostate, le cancer des ovaires, le cancer du sein, le cancer du poumon, le cancer gastrique, la leucémie et le mélanome, etc. (W. Zhang et al., 2019).

Généralités sur les isoflavonoïdes

- Un rapport alimentaire plus élevé en isoflavones de soja associé à une légère augmentation du risque d'accident vasculaire cérébral ischémique (D. Yu et al., 2015).
- L'isoflavonoïde principal du kudzu ; la puérarine peut induire une anémie hémolytique immunitaire (F. Chen et al., 2013).
- L'augmentation de l'exposition aux isoflavonoïdes provenant des compléments alimentaires est associée à une diminution de l'intelligence générale (John et al., 2014).
- Des études suggèrent qu'il pourrait y avoir une relation entre la consommation d'isoflavones et les marqueurs du risque cardiométabolique chez les femmes enceintes (Shi et al., 2014).
- En médecine vétérinaire, les phytoestrogènes sont considérées comme nocives car ils peuvent causer des syndromes d'infertilité et d'infécondité chez les ovins (syndrome du trèfle rouge), chez les porcins (syndrome oestrogénique porcin) et entraîner des troubles chroniques de la reproduction chez les bovins (Duquesnoy N, 2005)

La roténone, une molécule naturelle autrefois utilisée comme insecticide inhibant la chaîne respiratoire mitochondriale, a été prouvée toxique pour les mammifères. Une exposition chronique à la roténone entraîne le développement de symptômes de type Parkinson chez les rats (Catteau et al., 2013).

La biliatresone est un isoflavonoïde naturellement toxique pour les voies biliaires extrahépatique (Koo et al., 2016). L'atrésie des voies biliaires (AVB) est une maladie fibrotique rapidement progressive et destructrice, est causée par la biliatresone. Cette substance provoque une destruction sélective du système biliaire extrahépatique, chez les larves de poisson zèbre. De plus, la toxine induit la perte de cils dans les cholangiocytes extrahépatique de souris néonatales en culture, en perturbent ainsi la polarité cellulaire, la fonction monocellulaire et l'intégrité de la monocouche dans les sphéroïdes cholangiocytaires (Lorent et al., 2015).

8.6. Contre-indications

Les isoflavones sont contre-indiquées chez :

- Les personnes qui ont des antécédents personnels ou familiaux de cancer hormonodépendant tels que, le cancer du sein, de l'utérus ou des ovaires.
- Les enfants, les femmes enceintes ou allaitante.

- Les patients souffrant de troubles de la prostate.
- Les personnes allergiques aux isoflavones (Isoflavones - Complément Alimentaire - VIDAL, n.d.).

9. Rôle des isoflavonoïdes dans les plantes

- Ils sont connus comme des produits chimiques défensifs contre les insectes herbivores, les microorganismes, les mollusques et les vertébrés.
- Les ptéocarpanes sont des phytoalexines (la maackiaine et la pisatine) qui ciblent les facteurs de virulence fongiques et les enzymes de détoxification.
- Induction des gènes de nodulation (la daidzéine, sécrétée par les racines de soja agit comme une molécule de signalisation pour la nodulation et modifie la structure et le fonctionnement des communautés de la rhizosphère).
- L'induction de la transcription des gènes impliqués dans la production du facteur Nod.
- Le développement d'une interaction mutualiste avec des espèces fongiques compatibles.
- Ils jouent aussi un rôle important dans l'initiation de la germination des spores, la croissance des hyphes et la colonisation des racines ainsi que la formation d'arbuscules à l'intérieur de la cellule racinaire (Sajid et al., 2021).
- Les roténoïdes (roténone et téphrosine) sont utilisés comme insecticides en agriculture (Desta & Abd El-Aty, 2022).
- L'adaptation des légumineuses à leurs environnements (García-Calderón et al., 2020).

10. Conclusion

Les isoflavonoïdes sont un groupe de composés bioactifs présents dans divers végétaux et certains microorganismes. Leur structure chimique est caractérisée par un noyau de flavone, avec des substitutions spécifiques qui confèrent différentes propriétés et activités biologiques. Ils sont classés en différentes sous-catégories, notamment les isoflavones, les isoflavanes et les isoflavonols. Il convient de noter que les études sur les propriétés physicochimiques des isoflavonoïdes sont relativement limitées. Bien que ces composés aient été largement étudiés pour leurs effets biologiques qui sont attribués à leur capacité à interagir avec diverses cibles cellulaires et moléculaires.

De plus, la biosynthèse des isoflavonoïdes est un processus complexe impliquant plusieurs enzymes clés. Leur expression est régulée par des facteurs génétiques et

Généralités sur les isoflavonoïdes

environnementaux, ce qui conduit à une variabilité de leur contenu dans les plantes. Ils sont principalement synthétisés dans les tissus spécialisés des plantes en réponse à des stimuli environnementaux ou à des interactions avec des microorganismes. L'ingénierie de la biosynthèse des isoflavonoïdes représente une stratégie prometteuse pour améliorer la production et la diversité de ces composés bioactifs. Les problèmes liés à l'extraction des isoflavonoïdes ont en effet été résolus dans une certaine mesure grâce au développement de technique modernes.

Malgré leurs nombreux bienfaits sur la santé humain, les isoflavonoïdes présentent également des effets indésirables, telles que la stérilité et la puberté précoce, causés par des perturbations endocriniennes.

En plus, les isoflavonoïdes peuvent interagir avec certains médicaments, notamment ceux qui sont métabolisés par les enzymes du foie. Ils peuvent inhiber ou induire l'activité de ces enzymes, ce qui peut altérer l'efficacité des médicaments et entraîner des interactions indésirables. Cependant, dans certains cas, ces interactions peuvent être bénéfiques. De plus, certaines inhibitions enzymatiques causées par les isoflavonoïdes peuvent également être bénéfiques pour la santé humaine en empêchant la dégradation de certains substances bénéfique pour l'organismes ou en diminuant la toxicité de l'autres. Il est donc important de prendre en compte ces facteurs lors de leur utilisation.

En fin, l'évaluation du dosage approprié des isoflavonoïdes est essentielle, car des niveaux élevés ou insuffisants peuvent avoir des effets néfastes sur la santé. Des études ont montré que des doses modérées peuvent être bénéfiques, tandis que des doses excessives peuvent être préjudiciables.

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

1. Introduction

Les isoflavonoïdes ont suscité un intérêt croissant en raison de leurs potentialités thérapeutiques supposées. De nombreuses études in vivo et in vitro ainsi que le criblage démontrent l'efficacité de ces composés polyphénoliques dans le traitement de divers troubles et pathologies. Ces résultats prometteurs font des isoflavonoïdes des candidats de médicaments.

2. Stratégie de recherche

Cette recherche documentaire est effectuée à travers l'internet, à l'aide d'un moteur de recherche scientifique (PubMed). Ce moteur de recherche est considéré comme site de référence pour les chercheurs en médecine et en biologie puisqu'il fournit des données bibliographiques complètes, performantes et parfois gratuites.

On a utilisé un seul mot clé : « isoflavonoïdes », ce mot nous donne accès à 2103 articles. La plupart de ces articles s'intéressent à la phytochimie et relativement peu de revue sur la biotechnologie et les isoflavonoïdes issus de micro-organismes malgré son puissant potentielle thérapeutique.

3. Résultat de recherche

Parmi les 2103 articles, quatre ont été publiés dans les années soixante, neuf dans les années soixante-dix, cinquante-cinq dans les années quatre-vingt, 308 articles dans les années quatre-vingt-dix, 613 articles entre la période 2001-2010 et enfin 1123 articles dans la période 2011-2023. On constate ainsi une progression continue des études réalisées sur les isoflavonoïdes, en particulier ces dernières années (2011-2023). Le plus ancien article remonte à 1961, tandis que le plus récent a été publié le 15 mai 2023.

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

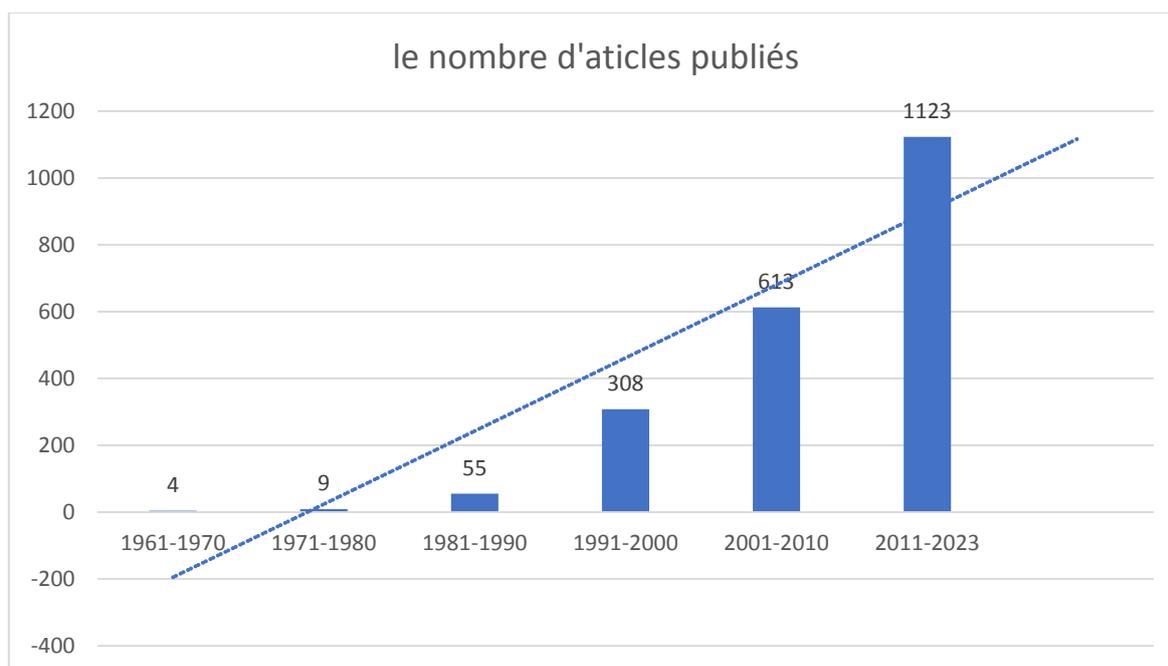


Figure 9 : la progression des études réalisées sur les isoflavonoïdes au fil du temps

D'après les recherches effectuées, on a recensé 563 articles traitant les potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes, dont la majorité (222 articles) se concentrent sur leur potentiel anticancéreux.

Parmi les cancers les plus ciblés par les isoflavonoïdes, on retrouve le cancer du sein (43 articles), suivi du cancer de la prostate (32 articles). Ensuite, on trouve le cancer colo-rectal (18 articles), le cancer du foie (12 articles), les leucémie (12 articles), le cancer du pancréas (7 articles), le cancer de la peau (8 articles), le cancer des ovaires (6 articles), le neuroblastome (5 articles), le cancer cervical (4 articles), le cancer de l'œil (3 articles), le cancer du poumon (3 articles). Il y a également deux articles pour la tumeur cérébrale, ainsi qu'un article chacun pour le cancer de l'estomac, le cancer de l'intestin, le cancer des os, le cancer de la cavité buccale et le cancer nasal. Les 62 articles restants traitent tous types de cancer.

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

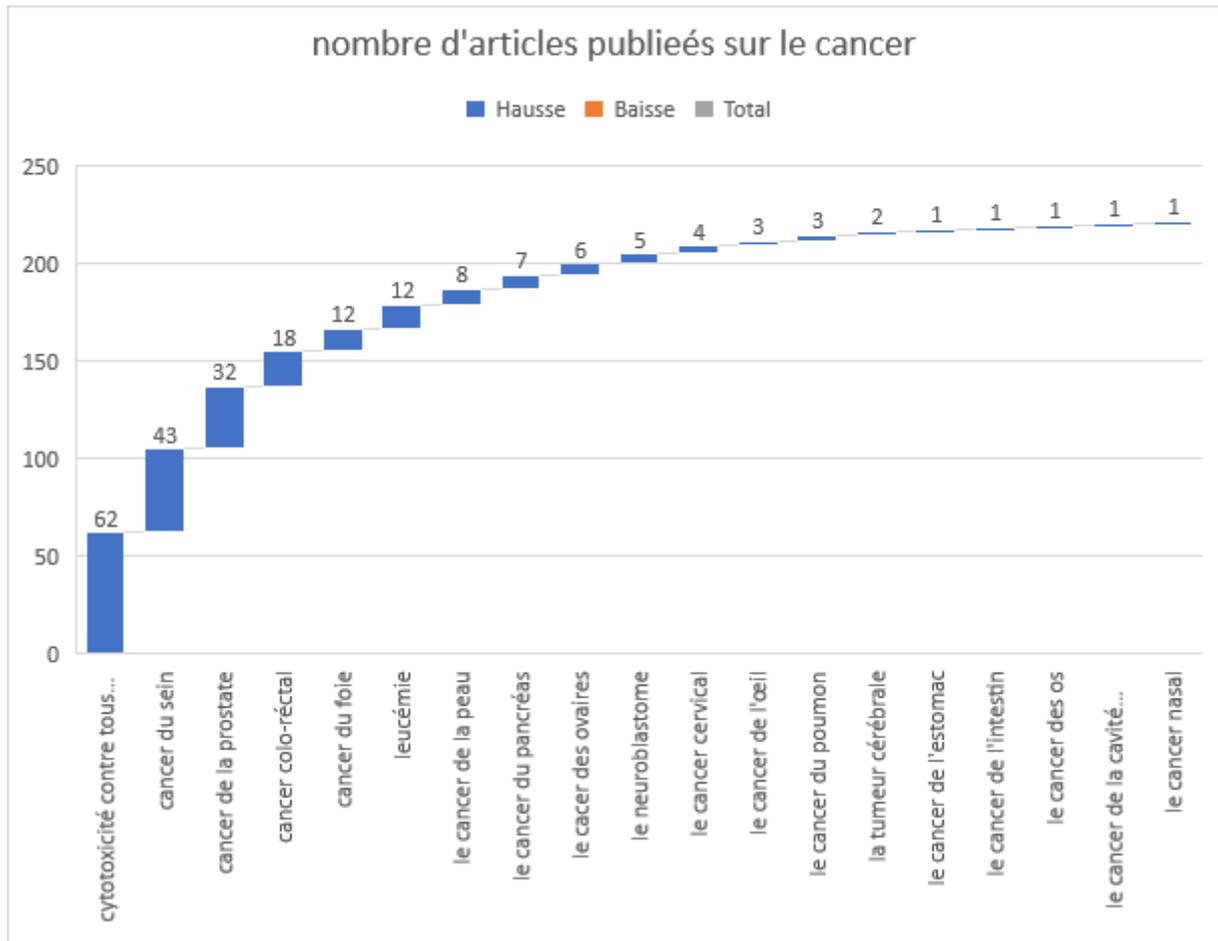


Figure 10 : le nombre d'articles publiés varie en fonction du type de cancer

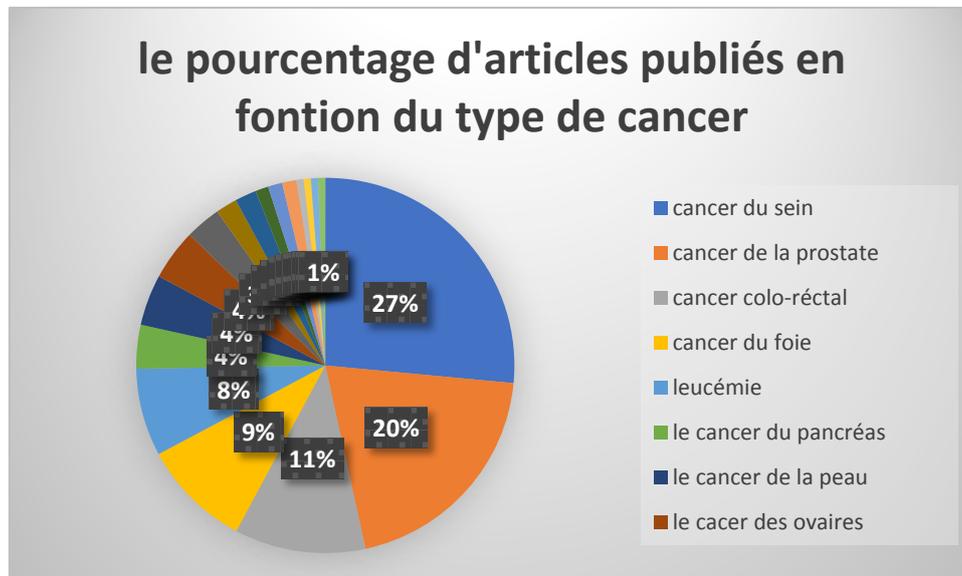


Figure 11 : le pourcentage d'articles publiés en fonction du type de cancer

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

En plus de leur potentiel anticancéreux, les isoflavonoïdes possèdent de nombreuses autres potentialités thérapeutiques, tels que leur potentiel antioxydant (34 articles), anti-inflammatoire (39 articles), antibiotiques (47 articles), antiviral (14 articles), antifongique (12 articles), antiparasitaire (12 articles) et antipyrétique (un article). De plus, des études in vivo et in vitro ont également démontré leur efficacité dans le traitement de différents troubles et pathologies de l'organisme.

Ils ont montré des effets bénéfiques dans les troubles neurologiques (22 articles), les troubles psychiatriques (9 articles), les troubles et pathologies de la peau (17 articles), les troubles et les maladies rénaux (5 articles), les pathologies oculaires (3 articles), les troubles et les maladies hépatiques (12 articles), les pathologies du système respiratoire (un article), les troubles et les maladies immunitaires (2 articles), les pathologies de la prostate (3 articles), les maladies gastriques (2 articles), les troubles pancréatiques (un article), le diabète et ses complications (41 articles), endométriose (2 articles), agissent également sur le système nerveux (7 articles) et sur l'obésité (6 articles).

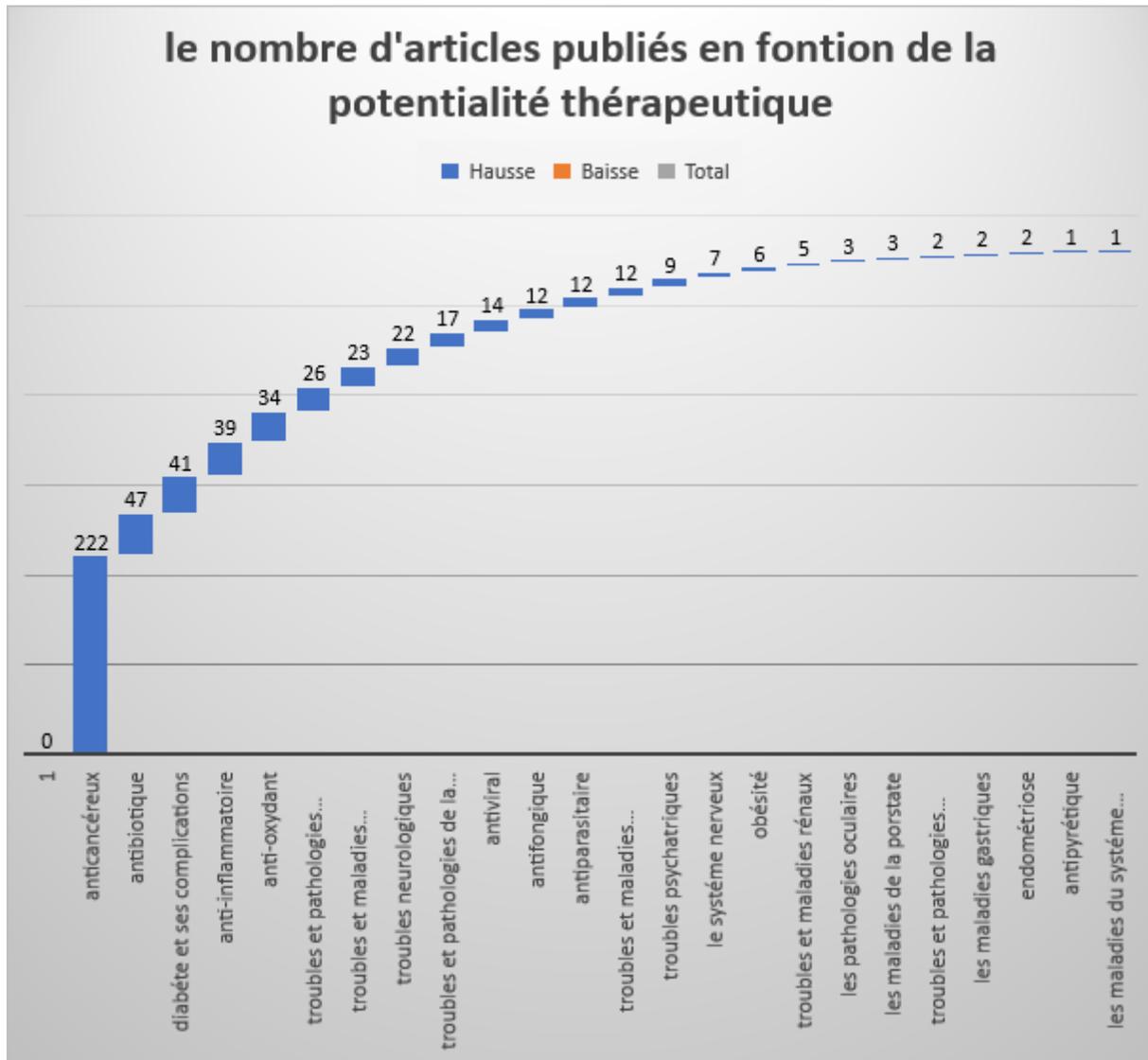


Figure 12 : le nombre d'articles publiés en fonction de la potentialité thérapeutique

4. Discussions

Les isoflavonoïdes possèdent de nombreuses propriétés potentiellement bénéfiques pour la santé humaine, tel que :

4.1. Le potentiel anticancéreux :

En 2018, l'organisation mondiale de la santé a recensé 9,6 millions de décès dus au cancer dans le monde, ce qui témoigne de l'augmentation importante du nombre de patients atteints de cancer (Sarno et al., 2020). Dans ce contexte, le développement de nouveaux médicaments efficaces est crucial pour améliorer les résultats cliniques du traitement du cancer (J. Du et al., 2021). Nous nous engageons depuis longtemps dans le développement de

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

médicaments candidats dérivés de produits naturels pour le traitement du cancer (Guo et al., 2022).

Afin d'identifier les composants thérapeutiques potentiels du cancer, les chercheurs ont mis en place une série de tests *in vitro* basés sur des marqueurs cellulaires et enzymatiques, ainsi que des tests *in vivo* sur des animaux, pertinents pour la prévention et le traitement de la cancérogénèse. Il est intéressant de signaler que la génistéine est l'une des molécules les plus étudiées et considérée comme efficace contre certains types de cancer. Cependant, il existe d'autres molécules isoflavonoïdes qui ont également démontré leur efficacité contre certains types de cancer. L'efficacité des molécules isoflavonoïdes peut varier en fonction du type de cancer et des caractéristiques spécifiques de chaque patient. Des études supplémentaires sont nécessaires pour mieux comprendre l'efficacité et les mécanismes d'action de ces molécules dans le traitement du cancer.

Le tableau III présente certaines de ces molécules isoflavonoïdes efficaces contre différents types de cancer

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

Tableau III : isoflavonoïdes présentent des propriétés cytotoxiques contre différents types de cancer

Type de cancer	Isoflavonoïdes potentiels	Les origines des isoflavonoïdes	Référence bibliographique
Cytotoxicité contre toutes les lignées cellulaires	<ul style="list-style-type: none"> • Millexatine N • Scandénone • Auriculatine 	<i>Millettia extensa</i>	(Cheenpracha et al., 2022)
	Des isoflavonoïdes prénylés (senegaensine, erysenegalensine E, Erysenegalensine M, alpinumisoflavone, derrone, warangalone) Des ptérocarpanes (erybraedine A, erybraedine C, phaséoline)	<i>Erythrina senegalensis DC</i>	(Fofana et al., 2022)
	Puérarine	<i>Pueraria lobata</i> , <i>Pueraria tuberosa</i> , <i>Pueraria thomsonii</i> <i>Benth</i>	(Ojo et al., 2022)
	Génistéine	<i>Glycine max</i> <i>Cicer arietinum</i>	(Javed et al., 2021)
	Leiocarpine	<i>Harpalyce brasiliiana</i> <i>Benth</i>	(Militão et al., 2007)
	Glyceolline	<i>Glycine max</i>	(Jahan et al., 2019)
	Tectorigénine Tectoridine	<i>Belamcanda chinensis</i>	(Dramatic Anti-Angiogenic Activity in a Number of Tumor Model Systems, n.d.)

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

Suite du tableau III			
	Formononétine	<i>Astragalus membranaceus</i>	(Tay et al., 2019)
	Brandisianine D	<i>Millettia brandisiana</i>	(Kikuchi et al., 2007)
	6- α -hydroxyphaseollidine	<i>Erythrina sigmoidea</i>	(Kuete et al., 2014)
	Corylifol A	<i>Bacillus licheniformis</i>	(N. Li et al., 2017)
	Vestitol Neovestitol	Propolis rouge brésilienne	(Nani et al., 2018)
Cancer du sein	Thiogénistéine	Analogue synthétique de la génistéine	(Stolarczyk et al., 2022)
	Griffonianone C	<i>Millettia griffoniana</i>	(Magloire Ketcha Wanda et al., 2011)
	α -aryl- α -tetralone α -fluoro- α -aryl- α -tetralone	Dérivés synthétiques	(De Souza et al., 2021)
	Méthoxyacétophénone Paraméthoxyacétophénone	Dérivés synthétiques	(Eiffe et al., 2014)
	Génistéine	<i>Glycine max</i>	(Gong et al., 2003)
	Puérarine	<i>Pueraria lobata</i>	(Hien et al., 2010)
	Kievitone	<i>Phaseolus vulgaris</i> <i>Vigna radiata</i> <i>Vigna angularis</i> Infectés par le rhizoctone	(Smith et al., 1973) (Hoffman 1995, n.d.)
	Kirkinone A Kirkinone B	<i>Ochna kirkii</i>	(Kalenga et al., 2021)
	Erysubine F Euchrenone b10	<i>Erythrina addisoniae</i>	(P. H. Nguyen et al., 2012)
	Alpnumisoflavone 7-hydroxy-8,4'-diméthoxyisoflavone Licoagroisoflavone Crotafurane B	<i>Crotalaria bracteata</i>	(Sudanich et al., 2017)

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

Suite du tableau III

Cancer de la prostate	Osajine	<i>Maclura pomifera</i>	(S. Y. Huang et al., 2019)
	Génistéine	<i>Glycine max</i>	(Miękus & Madeja, 2007) (Choi et al., 2000)
	Phaséolidine	<i>Erythrina vespertilio</i>	(Iranshahi et al., 2012)
	Les isoflavonoïdes liés à la cytosine	Dérivés synthétiques	(Choi et al., 2000)
Cancer colorectal	Euchrenone b10	<i>Millettia pachycarpa</i> <i>Benth</i>	(Suthiphasilp et al., 2022)
	Le 3-(4-bromophényl)-7-(4-((2-(diméthylamino)éthyl)(méthyl)amino)butoxy)-4H-chromen-4-one	Issue de synthèse	(Guo et al., 2022)
	Génistéine Daidzéine	<i>Glycine max</i>	(L. Zhang et al., 2020) (Qin et al., 2015) (Lepri et al., 2014)
	Formononétine	<i>Astragalus membranaceus</i>	(Auyeung & Ko, 2010) (Auyeung et al., 2012)
	Calycosine	<i>Astragalus membranaceus</i> <i>mongholicus</i>	(J. Chen et al., 2015)
	Erybraedine C Bitucarpine A	<i>Bituminaria bituminosa</i>	(Maurich et al., 2006)
	Roténone 3-hydroxyroténone Caeruleanone Ichtynone	<i>Millettia caerulea</i>	(Ren et al., 2016)
	Ptérosonine F	<i>Pterocarpus soyauxii</i>	(Su et al., 2013)
Cancer du foie	Alpinumisoflavone	<i>Cudrania tricuspidata</i>	(Jang et al., 2022)
	Glabridine	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	(Hsieh et al., 2014)

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

Suite du tableau III			
	Puérarine	<i>Radix puerariae</i>	(W. G. Zhang et al., 2014)
	Génistéine	<i>Glycine max</i>	(Mousavi & Adlercreutz, 1993) (Roh et al., 2016)
	Corylifol A	<i>Psoralea corylifolia</i>	(P. Song et al., 2013)
	Pomiférine	<i>Derris malaccensis</i>	(Svasti et al., 2005)
Leucémie	Euchrenone b10	<i>Millettia pachycarpa</i> <i>Benth</i>	(Suthiphasilp et al., 2022)
	Icodeside	<i>Dracaena draco</i>	(Herna ñ Ndez et al., n.d.)
	Tectorigénine	<i>Pueraria thunbergiana</i>	(Cottiglia et al., 2005)
	Erybraedine C	<i>Bituminaria morisiana</i>	
	Roténone	<i>Pachyrhizus erosus</i>	(Estrella-Parra et al., 2014)
	Glabridine	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	(H. L. Huang et al., 2014)
	Médicarpine	<i>Medicago sativa</i>	(Gatouillat et al., 2015)
	Millepurpane		(Shults et al., 2017)
	Furowanine A Warangalone Isoerysenegalenseine	<i>Millettia taiwaniana</i>	(Ito2006 (2), n.d.)
Génistéine	<i>Glycine max</i>	(Park et al., 2005)	
Calycosine Vestitol	<i>Glycyrrhiza pallidiflora</i>	(Shults et al., 2017)	
Cancer du pancréas	Excelsanone	<i>Erythrina excelsa</i>	(Gbaweng et al., 2020)
	Ptérosonine F	<i>Pterocarpus soyauxii</i>	(Su et al., 2013)
	Génistéine	<i>Glycine max</i>	(Büchler et al., 2003) (Büchler et al., 2004) (Z. Wang et al., 2006)

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

Suite du tableau III			
	Téphrosine	Genre <i>Derris</i>	(J. Du et al., 2021) (J. Li et al., 2010)
	Calycosine	<i>Astragalus membranaceus</i>	(Z. Zhang et al., 2020)
Cancer de la peau	Icodeside	<i>Dracaena draco</i>	(Herna $\bar{\text{r}}$ Ndez et al., n.d.)
	Génistéine Daidzéine	<i>Glycine max</i>	(H.-Z. Wang et al., 2002) (Kuzumaki et al., 1998) (Casagrande & Darbon, 2000)
	Millepurone	Genre <i>Millettia</i>	(Ito et al., n.d.)
	Aurículasine	<i>Millettia taiwaniana</i>	(Ito et al., 2004)
Cancer des ovaires	Génistéine	<i>Glycine max</i>	(Mittal et al., 2018) (Ouyang et al., 2009)
	Alpinumisoflavone	<i>Cudrania tricuspidata</i>	(Hong et al., 2022)
	Tectorigénine	<i>Pueraria thunbergiana</i>	(Y. I. Yang et al., 2012)
Le neuroblastome	Apigénine	Les légumes (persil, céleri, oignons) Les fruits (oranges), les herbes (camomille, thym, origan, basilic) et les boissons à base de plantes (thé, bière et vin)	(Hossain et al., 2013) (Mohan et al., 2011) (Karmakar, Davis, et al., 2009) (Salehi et al., 2019)
	Génistéine	<i>Glycine max</i>	(Mohan et al., 2009) (Karmakar, Roy Choudhury, et al., 2009)
Cancer cervical	Génistéine	<i>Glycine max</i>	(H. Zhang et al., 2015) (Kim et al., 2009)

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

Suite du tableau III

Cancer de l'œil	Génistéine	<i>Glycine max</i>	(Krott et al., 2000) (Kruse et al., n.d.)
	Puérarine	<i>Pueraria montana var. lobata</i>	(C. Yang et al., 2018)
Cancer du poumon	Euchrenone b10	<i>Millettia pachycarpa Benth</i>	(Suthiphasilp et al., 2022)
	Ptérosonine F	<i>Pterocarpus soyauxii</i>	(Su et al., 2013)
	Biochanine A	<i>Medicago sativa</i> <i>Cicer arietinum</i> <i>Trifolium pratense</i> <i>Brassica oleracea</i>	(Y. Wang et al., 2018)
	Formononétine	<i>Astragalus membranaceus</i>	(Y. Yang et al., 2014)
Cancer de l'estomac	Licoricidine	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	(H. Ma et al., 2022)
La tumeur cérébrale	Génistéine	<i>Glycine max</i>	(Yazdani et al., 2016)
Cancer des os	Génistéine	<i>Glycine max</i>	(M. Song et al., 2015)
Cancer de la cavité buccale	6,8-Diprenylgénistéine	<i>Cudrania tricuspidata</i>	(Bae et al., 2021)
Cancer nasal	Génistéine	<i>Glycine max</i>	(H. Han et al., 2010)

4.2. Le potentiel antimicrobien

4.2.1. Le potentiel antibiotique

L'augmentation alarmante du taux de résistance bactérienne a déclenché une urgence en matière de sécurité sanitaire mondiale et une menace pour la santé publique, car les nouvelles possibilités de découverte et de développement d'antibiotiques sont rares.

Presque tous les composés antibactériens reconnus, y compris les médicaments de dernier recours, deviennent inefficaces contre leur agent pathogène cible, ce qui entraîne une morbidité et une mortalité élevées dues à l'infection. Ainsi que, l'absence de nouveaux antibiotiques efficaces limite encore plus les mesures préventives contre les infections lors de

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

procédures médicales critiques, telles que l'accouchement, la transplantation d'organes, la gestion du diabète et la chimiothérapie.

De plus, il est important de signaler que plusieurs souches bactériennes ont développé une résistance aux médicaments cliniquement utiles et efficaces, comme *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* et *staphylococcus aureus* résistant à la méticilline (SARM). Récemment, des études ont indiqué que les aliments d'origine végétale et les aliments fonctionnels sont non seulement une source prometteuse d'avantage nutritionnels et sanitaire, mais qu'ils pourraient également fournir des métabolites secondaires comme antibiotiques naturels (Balida et al., 2022).

Des études principalement in vitro démontrent une activité antibactérienne de isoflavonoïdes, en particulier ceux prénylés, qui sont dotés d'une activité remarquable. La plupart de ces études sont réalisés sur *Staphylococcus aureus* (Gram positif), qui représente une menaces infectieuse majeure dans l'environnement hospitalier en raison de sa large distribution, de son comportement opportuniste et sa résistance croissante aux antibiotiques (Grumezescu et al., 2021).

Le tableau IV représente certains isoflavonoïdes qui possèdent des potentialités antibiotiques contre les bactéries résistantes aux antibiotiques conventionnels

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

Tableau IV: les isoflavonoïdes les plus prometteurs contre les bactéries résistantes aux antibiotiques conventionnels

Les bactéries ciblées	Les isoflavonoïdes	Les origines des isoflavonoïdes	Référence bibliographique
<i>Staphylococcus aureus</i> (les souches multirésistantes)	Biochanine A, rhéine formononétine, l'acide laccaïque D Crotafurane E, ayaménine A	<i>Cajanus cajan L</i> (Pois d'angole)	(Balida et al., 2022)
	Néobavaisoflavone Corylifol A	<i>Psoralea corylifolia</i> <i>Cytisus striatus</i>	(Abreu et al., 2017) (D. T. Nguyen et al., 2022)
	Orobol Génistéine Biochanine A	<i>Glycine max</i>	
	Lutéoline	<i>Cytisus striatus</i>	
	4'-O-méthyl glabridine Glabridine	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	(Kalli et al., 2021) (Lin et al., 2022)
	Bolusanthine 2 Bolucarpane A, B, C, D	<i>Bolusanthus speciosus</i>	(Bojase2002, n.d.)
	Vestitol Neovestitol	Propolis rouge brésilienne	(Bueno-Silva et al., 2013)
	Erycristagalline Orientanol B	<i>Erythrina variegata</i>	(Tanaka et al., 2002)
	Déméthyltexasin (métabolite de daidzéine et génistéine)	<i>Glycine max</i>	(Hummelova et al., 2015)
	Wighteone	<i>Lotus japonicus</i>	(Grumezescu et al., 2021) (J. Liu et al., 2018) (Y. Zhang et al., 2008)
	6-prénylgénistéine	<i>Erythrina variegata</i>	
	Erybraedine A Eryzérine C	<i>Erythrina zeyheri</i>	(Sato et al., 2004)
	3,9-dihydroxy-10- γ , γ -dimethylallyl-6a,11a-dihydropterocarpane	<i>Erythrina poeppigiana</i>	(Tanaka2004, n.d.)

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

Suite du tableau IV			
	5,7,3'-trihydroxy-4'-methoxy-6,5'-di (γ, γ-diméthylallyl) - isoflavanone	<i>Erythrina costaricensis</i>	(Tanaka et al., 2009)
	Eryvarines V, W et X	<i>Erythrina variegata</i>	(Tanaka et al., n.d.)
	Indicanine B	<i>Erythrina indica</i>	(Wang et al., n.d.)
<i>Listeria monocytogenes</i>	Dehydroglyceolline	<i>Glycine max</i>	(Kalli et al., 2020)
	6,8-diprenylgenisteine	<i>Cudrania tricuspidata</i>	(Bae et al., 2021) (Araya-Cloutier et al., 2018)
<i>Escherichia coli</i>	Dehydroglyceolline	<i>Glycine max</i>	(Kalli et al., 2020)
	6,8-diprenylgenisteine	<i>Cudrania tricuspidata</i>	(Bae et al., 2021) (Araya-Cloutier et al., 2018)
	Glabridine	<i>Glycyrrhiza glabra</i>	(H. L. Huang et al., 2014)
	Lutéone	<i>Lupinus reflexus</i>	(Stobiecki et al., 2010)
	Bolusanthine 2 Bolucarpane A, B, C, D	<i>Bolusanthus speciosus</i>	(Bojase2002, n.d.)
	Wighteone	<i>Lotus japonicus</i>	(Grumezescu et al., 2021) (J. Liu et al., 2018)
<i>Xanthomonas axonopodis</i>	Biochanine A	<i>Glycine max</i>	(Hu et al., 2020)
<i>Salmonella typhimurium</i>	Iconisoflavane (3S)-licoricidine Topazoline	<i>Glycyrrhiza iconica</i>	(Kirmizibekmez et al., 2015)
	6,8-diprénylgénistéine Sophoraisoflavone A	<i>Sophora Euchresta</i>	(Dastidar et al., 2004)
<i>Staphylocoque béta-hémolytique</i>	Ononin	<i>Ononis spinosa</i>	(Heyla Kırmızıgü et al., 1997)

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

Suite du tableau IV

<i>Bacillus brevis</i>	Coumestrol Daidzéine Génistéine	<i>Erythrina crista galli</i>	(Redko et al., 2007)
<i>Klebsiella pneumoniae</i> <i>ATCC11296</i>	Néobavaisoflavone	<i>Psoralea corylifolia</i>	(Mbaveng et al., 2015) (Maszczyk et al., 2022)
<i>Enterobacter cloacae</i> <i>BM47</i>	Néobavaisoflavone	<i>Psoralea corylifolia</i>	(Mbaveng et al., 2015) (Maszczyk et al., 2022)
<i>Bacillus subtilis</i>	Bolusanthine 2 Bolucarpane A, B, C, D	<i>Bolusanthus speciosus</i>	(Bojase2002, n.d.)
<i>Streptococcus mutans</i>	Vestitol Neovestitol Licoricidine Licorisoflavane A	Propolis rouge brésilienne <i>Glycyrrhiza uralensis</i>	(Bueno-Silva et al., 2013) (Gafner et al., 2011)
	Glycyrrhizol A et le 6,8-diisoprenyl-5,7,4'- trihydroxy isoflavone	<i>Glycyrrhiza uralensis</i>	(He et al., 2006)
<i>Streptococcus sobrinus</i>	Vestitol Neovestitol Licoricidine Licorisoflavane A	Propolis rouge brésilienne <i>Glycyrrhiza uralensis</i>	(Bueno-Silva et al., 2013) (Gafner et al., 2011)
<i>Clostridium sticklandii</i>	Biochanine A	<i>Trifolium pratense</i>	(Flythe & Kagan, 2010)
<i>Mycobacterium tuberculosis</i>	Médicarpine Sativane isovestitol	<i>Sesbania grandiflora</i>	(Hasan et al., 2012)
	Pisonine B pisonivanone	<i>Pisonia aculeata</i>	(M. C. Wu et al., 2011)
<i>Mycobacterium smegmatis</i>	Biochanine A	<i>Trifolium pratense</i>	(Lechner et al., 2008)
	Indicanine B	<i>Erythrina indica</i>	(Wang et al., n.d.)
Les entérocoques résistants à la vancomycine (ERV)	Erybraedine A	<i>Erythrina zeyheri</i>	(Sato et al., 2004)

4.2.2. Le potentiel antiviral

Les infections virales constituent d'importants problèmes de santé publique dans le monde entier tant dans les pays développés que dans les pays en développement, en raison de leur morbidité et de leur mortalité.

Les isoflavonoïdes se sont avérées présenter des avantages thérapeutiques potentiels dans une variété d'infections virales en utilisant des modèles *in vitro* et *in vivo*. Cependant les modèles *in vitro* sont les plus fréquemment utiliser pour déterminer l'activités antivirales des composés naturels.

La génistéine est un isoflavonoïde de soja la plus étudiée et il a été démontré qu'elle inhibe l'infectivité des virus enveloppés ou non enveloppés, ainsi que des virus à ADN ou ARN simple brin ou double brin (T. Zhang et al., 2012).

Tableau V: isoflavonoïdes agissant en tant qu'agents antiviraux

Les virus ciblées	Les isoflavonoïdes potentiels	Sources des isoflavonoïdes	Référence bibliographique
Virus de l'encéphalite japonaise JEV	Daidzéine	<i>Glycine max</i>	(T. Zhang et al., 2012)
Virus coxsackie B3 (CVB3)	7-O- β -D-glucopyranoside	<i>Astragalus membranaceus</i>	(Ye et al., 2010)
Virus de l'herpès simplex (HSV)	Génistéine	<i>Glycine max</i>	(Argenta et al., 2015)
	Coumestrol	<i>Trifolium pratense</i> <i>Medicago sativa</i> <i>Glycine max</i>	(Argenta et al., 2018)
	Torvanol A, Torvoside H	<i>Solanum torvum</i>	(Arthan et al., n.d.)

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

Suite du tableau V

Virus de la grippe H1N1 résistant au Tamiflu (H1N1 TR)	4-oxo-4H-1-benzopyran-8-carbaldehydes Dérivée synthétique de la daidzéine		(Shu-Ting Chung et al., n.d.)
COVID-19	Vogeline D	Genre <i>Erythrina</i>	(Alesawy et al., 2021) (Sekine et al., n.d.)
	Derrisisoflavones D	<i>Derris scandens</i>	
	Glisofla-5,7,3',4'-tétrahydroxy-2'-(3,3-diméthylallyl) isoflavone Kraussianone 2	Genre <i>Millettia</i>	(Desta & Abd El-Aty, 2022)

4.2.3. Potentiel antifongique :

De nouveaux traitements potentiels pour les infections fongiques disséminées sont nécessaires en particulier pour les infections causées par des agents pathogènes communément résistants aux médicaments. Les pathogènes *candida albicans* et *C. glabrata*, souvent résistants aux médicaments. Ces agents pathogènes sont à l'origine de candidoses systémiques, une cause importante de mortalité chez les personnes immunodéprimées (Belofsky et al., 2013).

Le tableau VI représente les isoflavonoïdes les plus prometteurs contre certains champignons identifiés dans notre recherche.

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

Tableau VI : isoflavonoïdes antifongique

Champignons ciblés	Isoflavonoïdes potentiels	Source des isoflavonoïdes	Référence bibliographique
<i>Candida albicans</i>	Phaseollinisoflavane	<i>Glycine max</i>	(Sato et al., 2003)
	Erypostyrene	<i>Erythrina poeppigiana</i>	
<i>Candida glabrata</i>	Sédonanes A	<i>Dalea formosa</i>	(Belofsky et al., 2013)
<i>Saccharomyces cerevicea</i>	Sédonanes A-F Entsandwicensine	<i>Dalea formosa</i>	
<i>Phomopsis sp</i>	Coumestrol Daidzéine Génistéine	<i>Erythrina crista galli</i>	(Redko et al., 2007)
<i>Cladosporium cucumerinum</i>	1-méthoxyphaséollidine Wighteone	<i>Erythrina vogellii</i>	(Atindehou2002, n.d.)

4.2.4. Potentiel antiparasitaire :

De nombreuses études sur les isoflavonoïdes et leur potentiel antiparasitaire sont effectivement réalisées in vitro, ce qui signifie qu'elles sont menées en dehors d'un organisme vivant, généralement dans des cultures cellulaires. Cela permet aux chercheurs de tester l'activité des isoflavonoïdes sur des parasites spécifiques dans des conditions contrôlées. Cependant il convient de noter que d'autres méthodes, telles que le docking moléculaire, sont également utilisées pour étudier les interactions entre les isoflavonoïdes et les parasites.

Le tableau VII présente les isoflavonoïdes les plus prometteuse au tant qu'agents antiparasitaires, basé sur les résultats de notre recherche :

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

Tableau VII : les isoflavonoïdes antiparasitaires

Parasites ciblées	Isoflavonoïdes potentiels	Sources des isoflavonoïdes	Référence bibliographique
<i>Ancylostoma ceylanicum</i>	Parryane B Ent-erybraedine Ent-licoagcarpine Ent-shinpterocarpine 6-hydroxyerybraedine A	<i>Dalea parryi</i>	(Belofsky et al., 2020)
<i>Leishmania donovani</i>	5,7,3',4'-tétahydroxy-2'-(3,3-diméthylallyl) isoflavone	<i>Psorothamnus arborescens</i>	(Salem & Werbovetz, 2006)
<i>Trypanosoma brucei</i>	Calycosine	<i>Psorothamnus arborescens</i>	
<i>Plasmodium falciparum</i>	Daidzéine Biochanine A	<i>Glycine max</i>	(Tasdemir et al., 2006)
	N-tosyl-azaptérocarpane (LQB 223)	Dérivé synthétique	(Cortopassi et al., 2014)
<i>Leishmania infantum</i>	Maackiaïne	<i>Millettia puguensis</i>	(S-2006-951689, n.d.)
<i>Schistosoma mansoni</i>	Alpinumisoflavone	<i>Millettia thonningii</i>	(Perrett et al., 1995) (Lyddiard et al., 2002)

4.3. Potentiel antioxydant :

Les radicaux libres produits dans le corps humain peuvent causer des dommages aux biomacromolécules telles que les lipides des membranes, les protéines cellulaires et les acides nucléiques. Ces radicaux sont associés au vieillissement ainsi qu'à des maladies telles que l'athérosclérose, le cancer et la maladie d'Alzheimer. Par conséquent, la recherche sur les radicaux libres s'est intensifiée ces dernières années.

Les isoflavonoïdes font partie des groupes d'antioxydants naturels les plus importants, la présence de la double liaison C2=C3 renforce cette activité. Cela peut contribuer à la

prévention de diverses maladies liées au stress oxydatif, telles que les maladies cardiovasculaires, le cancer et les maladies neurodégénératives (Y. Z. Zheng et al., 2019).

Selon les recherches effectuées, les isoflavonoïdes antioxydants les plus prometteurs sont :

- Daidzéine (Bhandary et al., 2012; Mi et al., 2007; Rö hrdanz et al., 2002).
- Génistéine (Bhandary et al., 2012).
- Puéarine glycolysée (NII-Electronic Library Service, n.d.)
- 7,8,4'-trihydroxyisoflavone (Komiyama et al., 1989)
- 7,3',4'-trihydroxyisoflavone (Komiyama et al., 1989)
- 8-chloro-5,7,3',4'-tetrahydroxyisoflavone (Komiyama et al., 1989)
- La rétinol-daidzéine (C. Bin An et al., 2010)
- Formononétine (Batista et al., 2018)
- Biochanine A (Batista et al., 2018) ;(Bhandary et al., 2012)
- Puéarine (Bebrevska et al., 2010) ,(B. Zhang et al., 2017)
- Les tétranines A et B (Beyaoui et al., 2012)

4.4. Le potentiel anti-inflammatoire

L'inflammation est une réponse immunitaire aux dommages cellulaires causés par divers stimuli (internes ou externes) et elle est essentielle à la santé humaine. Cependant, des réponses inflammatoires excessives peuvent être préjudiciables à l'hôte. Etant donné que les médicaments existants pour le traitement des maladies inflammatoires ont divers effets secondaires, tels que des réactions allergiques, des ulcères de l'estomac et des problèmes cardiovasculaires, il est nécessaire de rechercher de nouveaux agents anti-inflammatoires présentant une faible toxicité et moins d'effets secondaires (J. An et al., 2022).

Plusieurs études ont examiné le potentiel anti-inflammatoire des isoflavonoïdes et ont rapporté des résultats prometteurs.

Les isoflavonoïdes les plus prometteurs sur l'inflammation sont :

- La wistine (J. An et al., 2022)
- La génistéine (J. An et al., 2022; Physiology et al., 2010)
- La cajanine (S. J. Hong et al., 2022)
- La tectorigénine (Pan et al., 2008)
- Formononétine (L. Yu et al., 2022)

- Calycosine (Y. Li et al., 2020; Xia et al., 2021)
- Orobol (K. H. Kim et al., 2015)
- Biochanine A (Batista et al., 2018)
- Neovestitol et vestitol (Bueno-Silva et al., 2013; Franchin et al., 2016)
- Puérrarine (Mahdy et al., 2014)
- Pruinosanone A (C. Zheng et al., 2016)
- Pulvones A et C (Xue et al., 2020)

4.5. Le potentiel thérapeutique contre le diabète et ses complications

L'incidence du diabète a connu une augmentation préoccupante au fil des années, avec environ 537 millions d'adultes vivant avec cette maladie. Au 16 juillet 2021, le diabète était responsable de 6,7 millions de décès. Selon les prévisions, le nombre d'adultes atteints de diabète devrait atteindre 643 millions d'ici 2030 et 783 millions d'ici 2045. Il est important de noter que 75% des adultes diabétiques résident dans les pays à revenu faible ou intermédiaire (Z. Li et al., 2022).

Ces dernières années, des preuves émergentes montrent que les isoflavonoïdes, qu'ils soient alimentaires ou obtenus à partir de plantes médicinales traditionnelles, pourraient jouer un rôle important en tant que médicament supplémentaire dans la région du diabète de type 2 (DT2) en raison de leurs effets biologiques prononcés sur de multiples facteurs métaboliques associés au diabète. Par conséquent, les isoflavonoïdes ont été envisagés comme pouvant prévenir et ralentir la progression des complications du diabète à long terme, notamment les maladies cardiovasculaires, la néphropathie, la neuropathie et la rétinopathie (Ahmed et al., 2020).

Bien que les isoflavonoïdes présentent des effets thérapeutiques prometteurs pour atténuer le diabète de type 2 et ses complications, les mécanismes précis de leurs effets préventifs demeurent largement méconnus. La détermination des niveaux de dosage acceptables pour les humains de ces polyphénols reste un sujet de débat, car ces doses ont une influence significative sur les bénéfices observés. Il est vivement recommandé de réaliser un nombre substantiel d'études cliniques à long terme et bien contrôlées sur l'homme concernant ces substances phytochimiques. De plus, il serait intéressant d'explorer à l'avenir les combinaisons d'isoflavonoïdes et de leurs dérivées avec d'autres composés naturels voire même avec les médicaments actuellement utilisés dans le traitement du diabète (Duru et al., 2018).

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

Les isoflavonoïdes les plus puissants contre le diabète et ses complications sont :

- Puéarine (Z. Li et al., 2022)
- Isolupalbigénine
- 12a-hydroxy- α -toxicarol (Suthiphasilp et al., 2022)
- Daidzéine
- Génistéine (Duru et al., 2018)
- Biochanine A
- Formononétine
- Glycitéine (Ahmed et al., 2020)
- Calycosine (Y. Li et al., 2020)
- Tectorigénine (Divya et al., 2021)
- Cajanine (Q. C. Chen et al., 2010)

4.6. Autres potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

Le tableau VIII résume les isoflavonoïdes prometteurs pour certains troubles et pathologies humaines

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

Tableau VIII : les isoflavonoïdes prometteurs pour certains troubles et pathologies humaines

Différentes troubles et pathologies		Les isoflavonoïdes prometteurs	Références bibliographiques
Troubles et pathologies osseuses	Ostéoporose	Puérarine Caviunin Daidzéine Génistéine Calycosine Prunétine Ipriflavone 3'-hydroxybiochanine A 3'-o-méthylrobl	(Ichihara et al., 2012) (X. Yang et al., 2015) (Zofkova & Blahos, 2017) (Tyagi et al., 2011) (Gao & Yamaguchi, 1999) (Quan et al., 2015) (Khan et al., 2015) (Martini et al., 1998) (M. K. Lee et al., 2009)
	Arthrose	Calycosine-7-O-B-D-glucopyranoside	(S. I. Choi et al., 2007)
Troubles et pathologies hépatiques	Les lésions hépatiques	Kakkalide	(Yamazaki et al., 1997)
	Fibrose hépatique	Génistéine Puérarine	(Ganai & Husain, 2017) (S. Zhang et al., 2006)
	La maladie du foie gras non alcoolique	Génistéine	(W. Wang et al., 2018)
Troubles pancréatiques	Inhibition de la lipase pancréatique	Roténone radiolysée	(C. H. Park et al., 2013)

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

Suite du tableau VIII

Troubles d'estomac	Ulcère gastrique	Formononétine Homoptérocarpine	(de Mendonça et al., 2020) (Olaleye et al., 2013)
Troubles cutanés	Vieillessement	Osajin Equol Licoricidine	(Barak et al., 2022) (K. J. Kim et al., 2017) (Lephart, 2021)
	Hyperpigmentation	Calycosine Cajanine	(K. C. Wu et al., 2022) (Netcharoensirisuk et al., 2021)
	Les plaies	Ononin Sativanone-7-O-glucoside	(Ergene Öz et al., 2018)
	Dermatite atopique	Puérarine	(J. H. Lee et al., 2018)
Troubles et maladies oculaires	Dégénérescence maculaire liée à l'âge	Alpinumisoflavone	(E. Yu et al., 2022)
Pathologies respiratoires	Syndrome de détresse respiratoire aiguë (SDRA)	Pomiférine	(Tang et al., 2022) (Cheng et al., 2012)
Pathologies de l'appareil génital féminin	Endométriose	Puérarine	(Y. Li et al., 2008)
Troubles psychiatriques	Dépression	Génistéine Biochanine A Equol Torvanol	(Zada et al., 2022) (Kageyama et al., 2010) (Blake et al., 2011) (M. Mohan et al., 2013)
	Anxiété	Torvanol	(M. Mohan et al., 2013)

Potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes

		Suite du tableau VIII	
		Trouble obsessionnel compulsif (TOC)	Génistéine (Phadnis et al., 2018)
Troubles et pathologies neurologiques		Douleurs neurologiques	Puérarine (X. L. Zhang et al., 2019)
		Alzheimer	Coumestrol Puéarol (Seong et al., 2022b) (Koirala et al., 2018)
		La maladie de Parkinson	Tectorigénine (P. Gong et al., 2017)
Troubles et maladies cardiovasculaires		Hypertension	Génistéine Puérarine (Giménez et al., n.d.) (Tan et al., 2017)
		Athérosclérose	Tectorigénine Génistéine Daidzéine Formononétine (Applová et al., 2017) (Holzer et al., 2007) (Karlíčková et al., 2015) (C. Ma et al., 2020)
		Vasoconstriction	Biochanine A Puérarine (Migkos et al., 2020) (Yan et al., 2009)
		Hypertrophie cardiaque	Puérarine (Yuan et al., 2014)

5. Conclusion

Les isoflavonoïdes présentent un intérêt prometteur en tant qu'agents thérapeutiques potentiels. Ces composés naturels, principalement présents dans les plantes, ont fait l'objet d'études intenses et approfondies ces dernières années en raison de leurs effets bénéfiques sur la santé.

Les recherches ont révélé que les isoflavonoïdes peuvent présenter de nombreuses propriétés bénéfiques, notamment des propriétés anti-inflammatoires, antioxydantes, anticancéreuses, antimicrobiennes, ainsi que des effets dans le traitement de diverses pathologies telles que, le diabète, les troubles osseux, cardiovasculaires, pancréatique, gastrique, hépatiques, cutanés, oculaires, respiratoires, liées à l'appareil génital féminin, ainsi que certains troubles neurologiques et psychiatriques. Cependant, il est important de noter que les résultats des études sont parfois contradictoires, ce qui nécessite une exploration plus approfondie.

Conclusion Générale

Conclusion Générale

Les isoflavonoïdes sont des composés biologiquement actifs qui présentent à la fois des bienfaits pour la santé humaine et des effets indésirables potentiels. Il est important de prendre en compte ces facteurs lors de leur utilisation, en surveillant attentivement les doses, la durée d'exposition et les éventuelles interactions médicamenteuses. Une approche équilibrée et une évaluation approfondie des risques et des avantages sont essentielles pour une utilisation sûre et efficace des isoflavonoïdes.

Malgré les progrès réalisés dans le domaine d'ingénierie de la biosynthèse des isoflavonoïdes, les niveaux de production actuels demeurent généralement insuffisants pour répondre aux exigences de l'application. Il est donc urgent de poursuivre les recherches et les études afin d'approfondir notre compréhension des voies métaboliques des isoflavonoïdes et de développer des stratégies plus efficaces pour leur production. Cela peut inclure l'identification de nouveaux gènes clés, l'optimisation des voies métaboliques existantes, l'amélioration de la stabilité et de l'activité des enzymes impliquées, ainsi que l'exploration de nouvelles approches d'ingénierie métabolique ou l'utilisation de nouvelles espèces de micro-organismes.

D'autre part, les techniques modernes d'extraction des isoflavonoïdes ouvrent de nouvelles perspectives pour l'utilisation de ces molécules dans divers domaines tels que la médecine et la cosmétologie.

Bien que, les résultats obtenus sont prometteurs, il est important de souligner que les isoflavonoïdes ne sont pas des remèdes miracles et que leur efficacité peut varier en fonction de nombreux facteurs, tels que la dose, la biodisponibilité et la variabilité individuelle. Des études supplémentaires, notamment des essais cliniques de haute qualité, sont nécessaires pour mieux comprendre les mécanismes d'action ainsi que les propriétés physicochimiques des isoflavonoïdes et déterminer leur efficacité clinique.

Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

Abreu, A. C., Coqueiro, A., Sultan, A. R., Lemmens, N., Kim, H. K., Verpoorte, R., Van Wamel, W. J. B., Simões, M., & Choi, Y. H. (2017). Looking to nature for a new concept in antimicrobial treatments: Isoflavonoids from *Cytisus striatus* as antibiotic adjuvants against MRSA. *Scientific Reports*, 7(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-017-03716-7>

Addotey, J. N., Lengers, I., Jose, J., Gampe, N., Béni, S., Petereit, F., & Hensel, A. (2018). Isoflavonoids with inhibiting effects on human hyaluronidase-1 and norneolignan clitorienolactone B from *Ononis spinosa* L. root extract. *Fitoterapia*, 130, 169–174. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.08.013>

Aguiar, C. L., Baptista, A. S., Alencar, S. M., Haddad, R., & Eberlin, M. N. (2007). Analysis of isoflavonoids from leguminous plant extracts by RPHPLC/DAD and electrospray ionization mass spectrometry. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 58(2), 116–124. <https://doi.org/10.1080/09637480601149350>

Ahmed, Q. U., Ali, A. H. M., Mukhtar, S., Alsharif, M. A., Parveen, H., Sabere, A. S. M., Nawi, M. S. M., Khatib, A., Siddiqui, M. J., Umar, A., & Alhassan, A. M. (2020). Medicinal potential of isoflavonoids: Polyphenols that may cure diabetes. *Molecules*, 25(23). <https://doi.org/10.3390/molecules25235491>

Akashi, T., Aoki, T., & Ayabe, S. I. (2005). Molecular and biochemical characterization of 2-hydroxyisoflavanone dehydratase. Involvement of carboxylesterase-like proteins in leguminous isoflavone biosynthesis. *Plant Physiology*, 137(3), 882–891. <https://doi.org/10.1104/pp.104.056747>

Alesawy, M. S., Abdallah, A. E., Taghour, M. S., Elkaeed, E. B., Eissa, I. H., & Metwaly, A. M. (2021). In silico studies of some isoflavonoids as potential candidates against COVID-19 targeting human ACE2 (hACE2) and viral main protease (Mpro). *Molecules*, 26(9). <https://doi.org/10.3390/molecules26092806>

Al-Maharik, N. (2019). Isolation of naturally occurring novel isoflavonoids: An update. In *Natural Product Reports* (Vol. 36, Issue 8, pp. 1156–1195). Royal Society of Chemistry. <https://doi.org/10.1039/c8np00069g>

An, C. Bin, Liang, R., Ma, X. H., Fu, L. M., Zhang, J. P., Wang, P., Han, R. M., Ai, X. C., & Skibsted, L. H. (2010). Retinylisoflavonoid as a novel membrane antioxidant. *Journal of Physical Chemistry B*, 114(43), 13904–13910. <https://doi.org/10.1021/jp106734p>

Références Bibliographiques

An, G., & Morris, M. E. (2010). Effects of the isoflavonoid biochanin A on the transport of mitoxantrone in Vitro and in Vivo. *Biopharmaceutics and Drug Disposition*, 31(5–6), 340–350. <https://doi.org/10.1002/bdd.717>

An, J., Ryu, G., Shin, S. A., Kim, H., Ahn, M. J., Lee, J. H., & Lee, C. S. (2022). Wistin Exerts an Anti-Inflammatory Effect via Nuclear Factor- κ B and p38 Signaling Pathways in Lipopolysaccharide-Stimulated RAW264.7 Cells. *Molecules*, 27(17). <https://doi.org/10.3390/molecules27175719>

Applová, L., Karličková, J., Říha, M., Filipický, T., Macáková, K., Spilková, J., & Mladěnka, P. (2017). The isoflavonoid tectorigenin has better antiplatelet potential than acetylsalicylic acid. *Phytomedicine*, 35, 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2017.08.023>

Araya-Cloutier, C., Vincken, J. P., Van De Schans, M. G. M., Hageman, J., Schaftenaar, G., Den Besten, H. M. W., & Gruppen, H. (2018). QSAR-based molecular signatures of prenylated (iso)flavonoids underlying antimicrobial potency against and membrane-disruption in Gram positive and Gram negative bacteria. *Scientific Reports*, 8(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-018-27545-4>

Argenta, D. F., Bidone, J., Koester, L. S., Bassani, V. L., Simões, C. M. O., & Teixeira, H. F. (2018). Topical Delivery of Coumestrol from Lipid Nanoemulsions Thickened with Hydroxyethylcellulose for Antiherpes Treatment. *AAPS PharmSciTech*, 19(1), 192–200. <https://doi.org/10.1208/s12249-017-0828-8>

Argenta, D. F., Silva, I. T., Bassani, V. L., Koester, L. S., Teixeira, H. F., & Simões, C. M. O. (2015). Antiherpes evaluation of soybean isoflavonoids. *Archives of Virology*, 160(9), 2335–2342. <https://doi.org/10.1007/s00705-015-2514-z>

Arthan, D., Svasti, J., Kittakoop, P., Pittayakhachonwut, D., Tanticharoen, M., & Thebtaranonth, Y. (n.d.). Antiviral isoflavonoid sulfate and steroidal glycosides from the fruits of *Solanum torvum*. www.elsevier.com/locate/phytochem
atindehou2002. (n.d.).

Auyeung, K. K. W., & Ko, J. K. S. (2010). Novel herbal flavonoids promote apoptosis but differentially induce cell cycle arrest in human colon cancer cell. *Investigational New Drugs*, 28(1), 1–13. <https://doi.org/10.1007/s10637-008-9207-3>

Références Bibliographiques

- Auyeung, K. K. W., Law, P. C., & Ko, J. K. S. (2012). Novel anti-angiogenic effects of formononetin in human colon cancer cells and tumor xenograft. *Oncology Reports*, 28(6), 2188–2194. <https://doi.org/10.3892/or.2012.2056>
- Bae, M. G., Hwang-Bo, J., Lee, D. Y., Lee, Y. H., & Chung, I. S. (2021). Effects of 6,8-diprenylgenistein on vegf-a-induced lymphangiogenesis and lymph node metastasis in an oral cancer sentinel lymph node animal model. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(2), 1–14. <https://doi.org/10.3390/ijms22020770>
- Balida, L. A. P., Regalado, J. T. A., Teodosio, J. J. R., Dizon, K. A. H., Sun, Z., Zhan, Z. Q., Blancaflor, J. M. D., Sollesta, J. V. N., Villorente, Z. M., Saludes, J. P., & Dalisay, D. S. (2022). Antibiotic Isoflavonoids, Anthraquinones, and Pterocarpanoids from Pigeon Pea (*Cajanus cajan* L.) Seeds against Multidrug-Resistant *Staphylococcus aureus*. *Metabolites*, 12(4). <https://doi.org/10.3390/metabo12040279>
- Barak, T. H., Kurt Celep, İ., Şentürk, T. B., Bardakci, H., & Celep, E. (2022). In Vitro Anti-Aging Potential Evaluation of *Maclura pomifera* (Rafin.) Schneider 80% Methanol Extract with Quantitative HPTLC Analysis. *Turkish Journal of Pharmaceutical Sciences*, 19(4), 400–407. <https://doi.org/10.4274/tjps.galenos.2021.65087>
- Barnes, S., Wang, C.-C., Kirk, M., Smith, M., Johnson, -, Coward, L., Barnes, N. C., Vance, G., & Boersma, B. (n.d.). HPLC-MASS SPECTROMETRY OF ISOFLAVONOIDS IN SOY AND THE AMERICAN GROUNDNUT, *APIOS AMERICANA*.
- Batista, C. M., Alves, A. V. F., Queiroz, L. A., Lima, B. S., Filho, R. N. P., Araújo, A. A. S., de Albuquerque Júnior, R. L. C., & Cardoso, J. C. (2018). The photoprotective and anti-inflammatory activity of red propolis extract in rats. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 180, 198–207. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2018.01.028>
- Baudrant, M., Allenet, B., Calop, J., Mariotte, A.-M., Pharm, D., Allenet, B., & Résumé, J. C. (2004). Effet d'un traitement par extraits de soja concentrés en isoflavones (Phytosoya®) sur l'efficacité d'un traitement par fluindione (Vol. 37). <https://www.researchgate.net/publication/237637995>
- Bebrevska, L., Foubert, K., Hermans, N., Chatterjee, S., Van Marck, E., De Meyer, G., Vlietinck, A., Pieters, L., & Apers, S. (2010). In vivo antioxidative activity of a quantified *Pueraria lobata* root extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 127(1), 112–117. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.09.039>

Références Bibliographiques

- Belofsky, G., Engels, L., McPherson, V., Nash, K., Sullivan, K., Torrey, B., Ripley, C., Coria, A., Bicchieri, T., & Dondji, B. (2020). Investigation of *Dalea parryi* (Fabaceae) metabolites for anthelmintic activity against the human pathogenic hookworm *Ancylostoma ceylanicum*. *Phytochemistry*, 177. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112423>
- Belofsky, G., Kolaczowski, M., Adams, E., Schreiber, J., Eisenberg, V., Coleman, C. M., Zou, Y., & Ferreira, D. (2013). Fungal ABC transporter-associated activity of isoflavonoids from the root extract of *Dalea formosa*. *Journal of Natural Products*, 76(5), 915–925. <https://doi.org/10.1021/np4000763>
- Beyaoui, A., Chaari, A., Ghouila, H., Ali Hamza, M., & Ben Jannet, H. (2012). New antioxidant bibenzyl derivative and isoflavonoid from the Tunisian *Salsola tetrandra* Folsk. *Natural Product Research*, 26(3), 235–242. <https://doi.org/10.1080/14786419.2010.536950>
- Bhandary, B., Piao, C. S., Kim, D. S., Lee, G. H., Chae, S. W., Kim, H. R., & Chae, H. J. (2012). The protective effect of rutin against ischemia/reperfusion-associated hemodynamic alteration through antioxidant activity. *Archives of Pharmacal Research*, 35(6), 1091–1097. <https://doi.org/10.1007/s12272-012-0617-6>
- Blair, R. M., Appt, S. E., Franke, A. A., & Clarkson, T. B. (2003). Soy and Health 2002 Conference. In *J. Nutr* (Vol. 133). <https://academic.oup.com/jn/article/133/7/2262/4688366>
- Blake, C., Fabick, K. M., Setchell, K. D. R., Lund, T. D., & Lephart, E. D. (2011). Neuromodulation by soy diets or equol: Anti-depressive & anti-obesity-like influences, age- & hormone-dependent effects. *BMC Neuroscience*, 12. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-12-28>
- Blicharski, T., & Oniszczyk, A. (2017). Extraction Methods for the Isolation of Isoflavonoids from Plant Material. *Open Chemistry*, 15(1), 34–45. <https://doi.org/10.1515/chem-2017-0005>
- bojase2002. (n.d.).
- Büchler, P., Gukovskaya, A. S., Mouria, M., Büchler, M. C., Büchler, M. W., Friess, H., Pandol, S. J., Reber, H. A., & Hines, O. J. (2003). Prevention of Metastatic Pancreatic Cancer Growth in vivo by Induction of Apoptosis with Genistein, a Naturally Occurring Isoflavonoid.
- Büchler, P., Reber, H. A., Büchler, M. W., Friess, H., Lavey, R. S., & Hines, O. J. (2004). Antiangiogenic Activity of Genistein in Pancreatic Carcinoma Cells Is Mediated by the

Références Bibliographiques

Inhibition of Hypoxia-Inducible Factor-1 and the Down-Regulation of VEGF Gene Expression. *Cancer*, 100(1), 201–210. <https://doi.org/10.1002/cncr.11873>

Bueno-Silva, B., Alencar, S. M., Koo, H., Ikegaki, M., Silva, G. V. J., Napimoga, M. H., & Rosalen, P. L. (2013). Anti-inflammatory and antimicrobial evaluation of neovestitol and vestitol isolated from brazilian red propolis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(19), 4546–4550. <https://doi.org/10.1021/jf305468f>

Cabezas, F., & Mascayano, C. (2019). Docking, steered molecular dynamics, and QSAR studies as strategies for studying isoflavonoids as 5-, 12-, and 15-lipoxygenase inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 37(6), 1511–1519. <https://doi.org/10.1080/07391102.2018.1461687>

Careri, M., Corradini, C., Elviri, L., & Mangia, A. (2007). Optimization of a rapid microwave assisted extraction method for the liquid chromatography-electrospray-tandem mass spectrometry determination of isoflavonoid aglycones in soybeans. *Journal of Chromatography A*, 1152(1–2), 274–279. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2007.03.112>

Casagrande, F., & Darbon, J. M. (2000). p21(CIP1) is dispensable for the G2 arrest caused by genistein in human melanoma cells. *Experimental Cell Research*, 258(1), 101–108. <https://doi.org/10.1006/excr.2000.4914>

Catteau, L., Lautié, E., Koné, O., Coppée, M., Hell, K., Pomalegni, C. B., & Quetin-Leclercq, J. (2013). Degradation of rotenone in yam bean seeds (*Pachyrhizus* sp.) through food processing. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 61(46), 11173–11179. <https://doi.org/10.1021/jf402584k>

Chebil, L., Chipot, C., Archambault, F., Humeau, C., Engasser, J. M., Ghoul, M., & Dehez, F. (2010). Solubilities inferred from the combination of experiment and simulation. Case study of quercetin in a variety of solvents. *Journal of Physical Chemistry B*, 114(38), 12308–12313. <https://doi.org/10.1021/jp104569k>

Cheenpracha, S., Chokchaisiri, R., Laphookhieo, S., Limtharakul, T., & Thepmalee, C. (2022). Rare prenylated isoflavonoids from the young twigs of *Millettia extensa* and their cytotoxic activities. *RSC Advances*, 12(47), 30359–30364. <https://doi.org/10.1039/D2RA05950A>

Références Bibliographiques

- Chen, F., Liu, S., & Wu, J. (2013). Puerarin-induced immune hemolytic anemia. *International Journal of Hematology*, 98(1), 112–113. <https://doi.org/10.1007/s12185-013-1357-1>
- Chen, J., Zhao, X., Li, X., & Wu, Y. (2015). Calycosin induces apoptosis by the regulation of ER β /miR-17 signaling pathway in human colorectal cancer cells. *Food and Function*, 6(9), 3091–3097. <https://doi.org/10.1039/c5fo00374a>
- Chen, L. R., Ko, N. Y., & Chen, K. H. (2019). Isoflavone supplements for menopausal women: A systematic review. In *Nutrients* (Vol. 11, Issue 11). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/nu11112649>
- Chen, Q. C., Zhang, W. Y., Jin, W., Lee, I. S., Min, B. S., Jung, H. J., Na, M., Lee, S., & Bae, K. (2010). Flavonoids and isoflavonoids from sophorae flos improve glucose uptake in vitro. *Planta Medica*, 76(1), 79–81. <https://doi.org/10.1055/s-0029-1185944>
- Cheng, W., Chen, L., Yang, S., Han, J., Zhai, D., Ni, J., Yu, C., & Cai, Z. (2012). Puerarin Suppresses Proliferation of Endometriotic Stromal Cells Partly via the MAPK Signaling Pathway Induced by 17 β -estradiol-BSA. *PLoS ONE*, 7(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0045529>
- Choi, S. I., Heo, T. R., Min, B. H., Cui, J. H., Choi, B. H., & Park, S. R. (2007). Alleviation of osteoarthritis by calycosin-7-O- β -d-glucopyranoside (CG) isolated from *Astragali radix* (AR) in rabbit osteoarthritis (OA) model. *Osteoarthritis and Cartilage*, 15(9), 1086–1092. <https://doi.org/10.1016/j.joca.2007.02.015>
- Choi, Y. H., Won Ho, L., Park, K. Y., & Zhang, L. (2000). p53-independent induction of p21 (WAF1/CIP1), reduction of cyclin B1 and G2/M arrest by the isoflavone genistein in human prostate carcinoma cells. *Japanese Journal of Cancer Research*, 91(2), 164–173. <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.2000.tb00928.x>
- Cortopassi, W. A., Penna-Coutinho, J., Aguiar, A. C. C., Pimentel, A. S., Buarque, C. D., Costa, P. R. R., Alves, B. R. M., França, T. C. C., & Krettli, A. U. (2014). Theoretical and experimental studies of new modified isoflavonoids as potential inhibitors of topoisomerase i from *Plasmodium falciparum*. *PLoS ONE*, 9(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0091191>
- Cottiglia, F., Casu, L., Bonsignore, L., Casu, M., Floris, C., Leonti, M., Gertsch, J., & Heilmann, J. (2005). New cytotoxic prenylated isoflavonoids from *Bituminaria morisiana*. *Planta Medica*, 71(3), 254–260. <https://doi.org/10.1055/s-2005-837841>

Références Bibliographiques

Croteau, R., Kutchan, T.M. and Lewis, N.G. (2000) Natural Products (Secondary Metabolites). *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*, 24, 1250-1319. - References - Scientific Research Publishing. (n.d.). Retrieved March 7, 2023, from [https://www.scirp.org/\(S\(czeh2tfqyw2orz553k1w0r45\)\)/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1770695](https://www.scirp.org/(S(czeh2tfqyw2orz553k1w0r45))/reference/ReferencesPapers.aspx?ReferenceID=1770695)

Daruházi, Á. E., Kiss, T., Vecsernyés, M., Szente, L., Szoke, É., & Lemberkovics, É. (2013). Investigation of transport of genistein, daidzein and their inclusion complexes prepared with different cyclodextrins on Caco-2 cell line. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 84, 112–116. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2013.05.012>

Dastidar, S. G., Manna, A., Kumar, K. A., Mazumdar, K., Dutta, N. K., Chakrabarty, A. N., Motohashi, N., & Shirataki, Y. (2004). Studies on the antibacterial potentiality of isoflavones. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 23(1), 99–102. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2003.06.003>

de Mendonça, M. A. A., Ribeiro, A. R. S., de Lima, A. K., Bezerra, G. B., Pinheiro, M. S., de Albuquerque-Júnior, R. L. C., Gomes, M. Z., Padilha, F. F., Thomazzi, S. M., Novellino, E., Santini, A., Severino, P., Souto, E. B., & Cardoso, J. C. (2020). Red propolis and its dyslipidemic regulator formononetin: Evaluation of antioxidant activity and gastroprotective effects in rat model of gastric ulcer. *Nutrients*, 12(10), 1–17. <https://doi.org/10.3390/nu12102951>

de Souza, L. G., Salustiano, E. J., da Costa, K. M., Costa, A. T., Rumjanek, V. M., Domingos, J. L. O., Rennó, M. N., & Costa, P. R. R. (2021). Synthesis of new α -Aryl- α -tetralones and α -Fluoro- α -aryl- α -tetralones, preliminary antiproliferative evaluation on drug resistant cell lines and in silico prediction of ADMETox properties. *Bioorganic Chemistry*, 110. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.104790>

Desta, K. T., & Abd El-Aty, A. M. (2022). Millettia isoflavonoids: a comprehensive review of structural diversity, extraction, isolation, and pharmacological properties. In *Phytochemistry Reviews*. Springer Science and Business Media B.V. <https://doi.org/10.1007/s11101-022-09845-w>

Dewick, P. M. (n.d.). *The Biosynthesis of Shikimate Metabolites*.

Dewick, P. M. (2002). *Medicinal natural products : a biosynthetic approach*. Wiley.

Références Bibliographiques

Divya, G., Albert, A., Singab, A. N. B., Ayoub, I. M., Al-Sayed, E., Paul, E., Manoharan, K., Saso, L., & Selvam, G. S. (2021). Renoprotective effect of tectorigenin glycosides isolated from *Iris spuria* L. (Zeal) against hyperoxaluria and hyperglycemia in NRK-49F cells. *Natural Product Research*, 35(6), 1029–1034. <https://doi.org/10.1080/14786419.2019.1613396>

dramatic anti-angiogenic activity in a number of tumor model systems. (n.d.).

Du, H., Huang, Y., & Tang, Y. (2010). Genetic and metabolic engineering of isoflavonoid biosynthesis. In *Applied Microbiology and Biotechnology* (Vol. 86, Issue 5, pp. 1293–1312). <https://doi.org/10.1007/s00253-010-2512-8>

Du, J., Jiang, F., Xu, S. S., Huang, Z. F., Chen, L. L., & Li, L. (2021). Tephrosin induces apoptosis of human pancreatic cancer cells through the generation of reactive oxygen species. *Journal of Cancer*, 12(1), 270–280. <https://doi.org/10.7150/JCA.50360>

Duquesnoy N. (2005). Manuscrit déposé le 27/07. In *Ann. Méd. Vét* (Vol. 149).

Duru, K. C., Kovaleva, E. G., Danilova, I. G., van der Bijl, P., & Belousova, A. V. (2018). The potential beneficial role of isoflavones in type 2 diabetes mellitus. In *Nutrition Research* (Vol. 59, pp. 1–15). Elsevier Inc. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2018.06.005>

Eiffe, E., Pasquier, E., Kavallaris, M., Herbert, C., Black, D. S. C., & Kumar, N. (2014). Synthesis, anti-cancer and anti-inflammatory activity of novel 2-substituted isoflavones. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 22(19), 5182–5193. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2014.08.010>

Ergene Öz, B., Saltan İşcan, G., Küpeli Akkol, E., Süntar, İ., & Bahadır Acıkara, Ö. (2018). Isoflavonoids as wound healing agents from *Ononidis Radix*. *Journal of Ethnopharmacology*, 211, 384–393. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.09.029>

Estrella-Parra, E. A., Gomez-Verjan, J. C., González-Sánchez, I., Vázquez-Martínez, E. R., Vergara-Castañeda, E., Cerbón, M. A., Alavez-Solano, D., & Reyes-Chilpa, R. (2014). Rotenone isolated from *Pachyrhizus erosus* displays cytotoxicity and genotoxicity in K562 cells. *Natural Product Research*, 28(20), 1780–1785. <https://doi.org/10.1080/14786419.2014.939081>

Evans, B. A. J., Griffiths, K., & Morton, M. S. (1995). Inhibition of 5 α -reductase in genital skin fibroblasts and prostate tissue by dietary lignans and isoflavonoids. In *Journal of Endocrinology* (Vol. 147).

Références Bibliographiques

Fang, C., Tan, H., & Jiang, C. (n.d.). SEPARATION AND DETERMINATION OF ISOFLAVONOIDS IN SEVERAL KUDZU SAMPLES BY HIGH-PERFORMANCE CAPILLARY ELECTROPHORESIS (HPCE).

Fleeger, J. L., & Flipse, R. J. (1964). Metabolism of Bovine Semen. XIII. Malonic Acid Metabolism by Bovine Spermatozoa. *Journal of Dairy Science*, 47(5), 535–538. [https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302\(64\)88705-1](https://doi.org/10.3168/jds.S0022-0302(64)88705-1)

Flythe, M., & Kagan, I. (2010). Antimicrobial effect of red clover (*Trifolium pratense*) phenolic extract on the ruminal hyper ammonia-producing bacterium, *Clostridium sticklandii*. *Current Microbiology*, 61(2), 125–131. <https://doi.org/10.1007/s00284-010-9586-5>

Fofana, S., Ouédraogo, M., Esposito, R. C., Ouedraogo, W. P., Delporte, C., Van Antwerpen, P., Mathieu, V., & Guissou, I. P. (2022). Systematic review of potential anticancerous activities of *Erythrina senegalensis* dc (Fabaceae). In *Plants* (Vol. 11, Issue 1). MDPI. <https://doi.org/10.3390/plants11010019>

Franchin, M., Cólón, D. F., Castanheira, F. V. S., Da Cunha, M. G., Bueno-Silva, B., Alencar, S. M., Cunha, T. M., & Rosalen, P. L. (2016). Vestitol Isolated from Brazilian Red Propolis Inhibits Neutrophils Migration in the Inflammatory Process: Elucidation of the Mechanism of Action. *Journal of Natural Products*, 79(4), 954–960. <https://doi.org/10.1021/acs.jnatprod.5b00938>

Friedman, M., & Jürgens, H. S. (2000). Effect of pH on the stability of plant phenolic compounds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(6), 2101–2110. <https://doi.org/10.1021/jf990489j>

Gafner, S., Bergeron, C., Villinski, J. R., Godejohann, M., Kessler, P., Cardellina, J. H., Ferreira, D., Feghali, K., & Grenier, D. (2011). Isoflavonoids and coumarins from *Glycyrrhiza uralensis*: Antibacterial activity against oral pathogens and conversion of isoflavans into isoflavan-quinones during purification. *Journal of Natural Products*, 74(12), 2514–2519. <https://doi.org/10.1021/np2004775>

Gampe, N., Darcsi, A., Nagyné Nedves, A., Boldizsár, I., Kursinszki, L., & Béni, S. (2019). Phytochemical analysis of *Ononis arvensis* L. by liquid chromatography coupled with mass spectrometry. *Journal of Mass Spectrometry*, 54(2), 121–133. <https://doi.org/10.1002/jms.4308>

Références Bibliographiques

- Gampe, N., Dávid, D. N., Takács-Novák, K., Backlund, A., & Béni, S. (2022). In vitro and in silico evaluation of Ononis isoflavonoids as molecules targeting the central nervous system. *PLoS ONE*, 17(3 March). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0265639>
- Gampe, N., Nagy, E., Kursinszki, L., & Béni, S. (2021). Quantitative determination of isoflavonoids in Ononis species by UPLC-UV-DAD. *Phytochemical Analysis*, 32(4), 474–481. <https://doi.org/10.1002/pca.2995>
- Ganai, A. A., & Husain, M. (2017). Genistein attenuates D-GalN induced liver fibrosis/chronic liver damage in rats by blocking the TGF- β /Smad signaling pathways. *Chemico-Biological Interactions*, 261, 80–85. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2016.11.022>
- Gao, Y. H., & Yamaguchi, M. (1999). Anabolic effect of daidzein on cortical bone in tissue culture: Comparison with genistein effect. In *Molecular and Cellular Biochemistry* (Vol. 194).
- García-Calderón, M., Pérez-Delgado, C. M., Palove-Balang, P., Betti, M., & Márquez, A. J. (2020). Flavonoids and isoflavonoids biosynthesis in the model legume *lotus japonicus*; connections to nitrogen metabolism and photorespiration. *Plants*, 9(6), 1–22. <https://doi.org/10.3390/plants9060774>
- Gatouillat, G., Magid, A. A., Bertin, E., El Btaouri, H., Morjani, H., Lavaud, C., & Madoulet, C. (2015). Medicarpin and millepurpan, two flavonoids isolated from *Medicago sativa*, induce apoptosis and overcome multidrug resistance in leukemia P388 cells. *Phytomedicine*, 22(13), 1186–1194. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2015.09.005>
- Gbaweng, A. J. Y., Dairou, H., Zingué, S., Emmanuel, T., Tchinda, A. T., Frédéric, M., & Mbafor, J. T. (2020). Excelsanone, a new isoflavonoid from *Erythrina excelsa* (Fabaceae), with in vitro antioxidant and in vitro cytotoxic effects on prostate cancer cells lines. *Natural Product Research*, 34(5), 659–667. <https://doi.org/10.1080/14786419.2018.1495639>
- Giménez, I., Martínez, R. M., Lou, M., Mayoral, J. A., Garay, R. P., & Alda, J. O. (n.d.). Salidiuretic Action by Genistein in the Isolated, Perfused Rat Kidney. <http://ahajournals.org>
- Gong, L., Li, Y., Nedeljkovic-Kurepa, A., & Sarkar, F. H. (2003). Inactivation of NF- κ B by genistein is mediated via Akt signaling pathway in breast cancer cells. *Oncogene*, 22(30), 4702–4709. <https://doi.org/10.1038/sj.onc.1206583>
- Gong, P., Deng, F., Zhang, W., Ji, J., Liu, J., Sun, Y., & Hu, J. (2017). Tectorigenin attenuates the MPP⁺-induced SH-SY5Y cell damage, indicating a potential beneficial role in Parkinson's

Références Bibliographiques

disease by oxidative stress inhibition. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 14(5), 4431–4437. <https://doi.org/10.3892/etm.2017.5049>

Grotenow, Erich. (2006). *The science of flavonoids*. Springer.

Grumezescu, V., Negut, I., Cristescu, R., Grumezescu, A. M., Holban, A. M., Iordache, F., Chifiriuc, M. C., Narayan, R. J., & Chrisey, D. B. (2021). Isoflavonoid-antibiotic thin films fabricated by maple with improved resistance to microbial colonization. *Molecules*, 26(12). <https://doi.org/10.3390/molecules26123634>

Guo, L., Zhang, W., Xie, Y., Chen, X., Olmstead, E. E., Lian, M., Zhang, B., Zaytseva, Y. Y., Mark Evers, B., Peter Spielmann, H., Liu, X., Watt, D. S., & Liu, C. (2022). Diaminobutoxy-substituted Isoflavonoid (DBI-1) Enhances the Therapeutic Efficacy of GLUT1 Inhibitor BAY-876 by Modulating Metabolic Pathways in Colon Cancer Cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 21(5), 740–750. <https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-21-0925>

Guo, L., Zheng, X., Wang, E., Jia, X., Wang, G., & Wen, J. (2020). Iriogenin treatment alleviates doxorubicin (DOX)-induced cardiotoxicity by suppressing apoptosis, inflammation and oxidative stress via the increase of miR-425. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 125. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2019.109784>

Han, H., Zhong, C., Zhang, X., Liu, R., Pan, M., Tan, L., Li, Y., Wu, J., Zhu, Y., & Huang, W. (2010). Genistein induces growth inhibition and G2/M arrest in nasopharyngeal carcinoma cells. *Nutrition and Cancer*, 62(5), 641–647. <https://doi.org/10.1080/01635581003605490>

Han, R. M., Li, D. D., Chen, C. H., Liang, R., Tian, Y. X., Zhang, J. P., & Skibsted, L. H. (2011). Phenol acidity and ease of oxidation in isoflavonoid/ β -carotene antioxidant synergism. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(18), 10367–10372. <https://doi.org/10.1021/jf202683n>

Haraguchi, H., Yoshida, N., Ishikawa, H., Tamura, Y., Mizutani, K., & Kinoshita, T. (2010). Protection of Mitochondrial Functions against Oxidative Stresses by Isoflavans from *Glycyrrhiza glabra*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 52(2), 219–223. <https://doi.org/10.1211/0022357001773724>

Harris, R. M., & Waring, R. H. (2008). Sulfotransferase Inhibition: Potential Impact of Diet and Environmental Chemicals on Steroid Metabolism and Drug Detoxification. In *Current Drug Metabolism* (Vol. 9).

Références Bibliographiques

- Hasan, N., Osman, H., Mohamad, S., Chong, W. K., Awang, K., & Zahariluddin, A. S. M. (2012). The chemical components of *Sesbania grandiflora* root and their antituberculosis activity. *Pharmaceuticals*, 5(8), 882–889. <https://doi.org/10.3390/ph5080882>
- Haslam, E., & Cai, Y. (1994). Plant polyphenols (Vegetable tannins): Gallic acid metabolism. *Natural Product Reports*, 11, 41–66. <https://doi.org/10.1039/NP9941100041>
- Hazato, T., Naganawa, H., Kumagai, M., Aoyagi, T., & Umezawa, H. (n.d.). fl-GALACTOSIDASE-INHIBITING NEW ISOFLAVONOIDS PRODUCED BY ACTINOMYCETES. In *THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS* (Issue 3).
- He, J., Chen, L., Heber, D., Shi, W., & Lu, Q. Y. (2006). Antibacterial compounds from *Glycyrrhiza uralensis*. *Journal of Natural Products*, 69(1), 121–124. <https://doi.org/10.1021/np058069d>
- Hernández, J. C., Leo, F., Estevez, C., F., Quintana, J., & Bermejo, J. (n.d.). A Homoisoflavonoid and a Cytotoxic Saponin from *Dracaena draco*.
- Heyla Kırmızıgü, S., Gören, N., Yang, S.-W., Cordell, G. A., & Bozok-Johansson, C. (1997). Spinonin, a Novel Glycoside from *Ononis spinosa* subsp. *leiosperma*.
- Hien, T. T., Kim, H. G., Han, E. H., Kang, K. W., & Jeong, H. G. (2010). Molecular mechanism of suppression of MDR1 by puerarin from *Pueraria lobata* via NF- κ B pathway and cAMP-responsive element transcriptional activity-dependent up-regulation of AMP-activated protein kinase in breast cancer MCF-7/adr cells. *Molecular Nutrition and Food Research*, 54(7), 918–928. <https://doi.org/10.1002/mnfr.200900146>
- hoffman1995. (n.d.).
- Holzer, G., Esterbauer, H., Kronke, G., Exner, M., Kopp, C. W., Leitinger, N., Wagner, O., Gmeiner, B. M. K., & Kapiotis, S. (2007). The dietary soy flavonoid genistein abrogates tissue factor induction in endothelial cells induced by the atherogenic oxidized phospholipid oxPAPC. *Thrombosis Research*, 120(1), 71–79. <https://doi.org/10.1016/j.thromres.2006.07.007>
- Hong, S. J., Kwon, O. K., Hwang, D., Goo, S. H., Kim, D. Y., Kim, M. H., Kim, S. Y., Jang, H. J., & Oh, S. R. (2022). Anti-Inflammatory Activity of Cajanin, an Isoflavonoid Derivative Isolated from *Canavalia lineata* Pods. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(16). <https://doi.org/10.3390/ijms23169492>

Références Bibliographiques

- Hong, T., Ham, J., Song, G., & Lim, W. (2022). Alpinumisoflavone Disrupts Endoplasmic Reticulum and Mitochondria Leading to Apoptosis in Human Ovarian Cancer. *Pharmaceutics*, 14(3). <https://doi.org/10.3390/pharmaceutics14030564>
- Hossain, M. M., Banik, N. L., & Ray, S. K. (2013). N-Myc knockdown and apigenin treatment controlled growth of malignant neuroblastoma cells having N-Myc amplification. *Gene*, 529(1), 27–36. <https://doi.org/10.1016/j.gene.2013.07.094>
- Hsieh, M. J., Lin, C. W., Yang, S. F., Chen, M. K., & Chiou, H. L. (2014). Glabridin inhibits migration and invasion by transcriptional inhibition of matrix metalloproteinase 9 through modulation of NF- κ B and AP-1 activity in human liver cancer cells. *British Journal of Pharmacology*, 171(12), 3037–3050. <https://doi.org/10.1111/bph.12626>
- Hu, K. X., Shi, X. C., Xu, D., Laborda, P., Wu, G. C., Liu, F. Q., Laborda, P., & Wang, S. Y. (2020). Antibacterial mechanism of Biochanin A and its efficacy for the control of *Xanthomonas axonopodis* pv. *glycines* in soybean. *Pest Management Science*. <https://doi.org/10.1002/ps.6186>
- Huang, H. L., Hsieh, M. J., Chien, M. H., Chen, H. Y., Yang, S. F., & Hsiao, P. C. (2014). Glabridin mediate caspases activation and induces apoptosis through JNK1/2 and p38 MAPK pathway in human promyelocytic leukemia cells. *PLoS ONE*, 9(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0098943>
- Huang, S. Y., Huang, G. J., Hsieh, P. F., Wu, H. C., & Huang, W. C. (2019). Osajin displays potential antiprostata cancer efficacy via impairment of fatty acid synthase and androgen receptor expression. *Prostate*, 79(13), 1543–1552. <https://doi.org/10.1002/pros.23876>
- Hubert, & Jane. (n.d.). Caractérisation biochimique et propriétés biologiques des micronutriments du germe de soja – Etude des voies de sa valorisation en nutrition et santé humaines. <https://www.researchgate.net/publication/37243842>
- Hummelova, J., Rondevaldova, J., Balastikova, A., Lapcik, O., & Kokoska, L. (2015). The relationship between structure and in vitro antibacterial activity of selected isoflavones and their metabolites with special focus on antistaphylococcal effect of demethyltexasin. *Letters in Applied Microbiology*, 60(3), 242–247. <https://doi.org/10.1111/lam.12361>

Références Bibliographiques

Hur, H.-G., & Rafii, F. (2006). Biotransformation of the isoflavonoids biochanin A, formononetin, and glycitein by *Eubacterium limosum*. *FEMS Microbiology Letters*, 192(1), 21–25. <https://doi.org/10.1111/j.1574-6968.2000.tb09353.x>

Hyun Choi, Y., Kang, C., Kim, D., Kang, K. IL, & Yoo, M. (2001). Synergistic effects of dexamethasone and genistein on the expression of Cdk inhibitor p21 WAF1/CIP1 in human hepatocellular and colorectal carcinoma cells. In *INTERNATIONAL JOURNAL OF ONCOLOGY* (Vol. 18).

Ichihara, S. M., Anaka, T. T., Zawa, Y. U., Oriyama, T. M., & Awamura, Y. K. (2012). Puerarin Exerted Anti-Osteoporotic Action Independent of Estrogen Receptor-Mediated Pathway. In *J Nutr Sci Vitaminol* (Vol. 58).

Ignat, I., Volf, I., & Popa, V. I. (2011). A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. In *Food Chemistry* (Vol. 126, Issue 4, pp. 1821–1835). <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2010.12.026>

ijcep0008-6434. (n.d.).

Iranshahi, M., Vu, H., Pham, N., Zencak, D., Forster, P., & Quinn, R. J. (2012). Cytotoxic evaluation of alkaloids and isoflavonoids from the Australian tree *erythrina vespertilio*. *Planta Medica*, 78(7), 730–736. <https://doi.org/10.1055/s-0031-1298310>

Isoflavones - Complément alimentaire - VIDAL. (n.d.). Retrieved May 21, 2023, from <https://www.vidal.fr/parapharmacie/complements-alimentaires/isoflavones-phytoestrogenes.html>

Ito, C., Itoigawa, M., Kojima, N., Tokuda, H., Hirata, T., Nishino, H., & Furukawa, H. (2004). Chemical constituents of *Millettia taiwaniana*: Structure elucidation of five new isoflavonoids and their cancer chemopreventive activity. *Journal of Natural Products*, 67(7), 1125–1130. <https://doi.org/10.1021/np030554q>

Ito, C., Itoigawa, M., Tan, H. T. W., Tokuda, H., Mou, X. Y., Mukainaka, T., Ishikawa, T., Nishino, H., & Furukawa, H. (n.d.). Anti-tumor-promoting effects of iso⁻avonoids on Epstein+Barr virus activation and two-stage mouse skin carcinogenesis. www.elsevier.com/locate/canlet

ito2006 (2). (n.d.).

Références Bibliographiques

- Jahan, M. A., Harris, B., Lowery, M., Coburn, K., Infante, A. M., Percifield, R. J., Ammer, A. G., & Kovicich, N. (2019). The NAC family transcription factor GmNAC42-1 regulates biosynthesis of the anticancer and neuroprotective glyceollins in soybean. *BMC Genomics*, 20(1). <https://doi.org/10.1186/s12864-019-5524-5>
- Jang, H., Ham, J., Song, J., Song, G., & Lim, W. (2022). Alpinumisoflavone Impairs Mitochondrial Respiration via Oxidative Stress and MAPK/PI3K Regulation in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Antioxidants*, 11(10). <https://doi.org/10.3390/antiox11101929>
- Javed, Z., Khan, K., Herrera-Bravo, J., Naeem, S., Iqbal, M. J., Sadia, H., Qadri, Q. R., Raza, S., Irshad, A., Akbar, A., Reiner, Ž., Al-Harrasi, A., Al-Rawahi, A., Satmbekova, D., Butnariu, M., Bagiu, I. C., Bagiu, R. V., & Sharifi-Rad, J. (2021). Genistein as a regulator of signaling pathways and microRNAs in different types of cancers. In *Cancer Cell International* (Vol. 21, Issue 1). BioMed Central Ltd. <https://doi.org/10.1186/s12935-021-02091-8>
- Jefferson, W. N., Patisaul, H. B., & Williams, C. J. (2012). Reproductive consequences of developmental phytoestrogen exposure. In *Reproduction* (Vol. 143, Issue 3, pp. 247–260). <https://doi.org/10.1530/REP-11-0369>
- Jo, Y. H., Kim, S. B., Liu, Q., Do, S. G., Hwang, B. Y., & Lee, M. K. (2017). Comparison of pancreatic lipase inhibitory isoflavonoids from unripe and ripe fruits of *Cudrania tricuspidata*. *PLoS ONE*, 12(3). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0172069>
- John, J. A. S., Henderson, V. W., Hodis, H. N., Kono, N., McCleary, C. A., Franke, A. A., & Mack, W. J. (2014). Associations between urine excretion of isoflavonoids and cognition in postmenopausal women in the Women'S Isoflavone Soy Health clinical trial. *Journal of the American Geriatrics Society*, 62(4), 629–635. <https://doi.org/10.1111/jgs.12752>
- Kageyama, A., Sakakibara, H., Zhou, W., Yoshioka, M., Ohsumi, M., Shimoi, K., & Yokogoshi, H. (2010). Genistein regulated serotonergic activity in the hippocampus of ovariectomized rats under forced swimming stress. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 74(10), 2005–2010. <https://doi.org/10.1271/bbb.100238>
- Kalenga, T. M., Ndoile, M. M., Atilaw, Y., Munissi, J. J. E., Gilissen, P. J., Rudenko, A., Bourgard, C., Sunnerhagen, P., Nyandoro, S. S., & Erdelyi, M. (2021). Antibacterial and cytotoxic biflavonoids from the root bark of *Ochna kirkii*. *Fitoterapia*, 151. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2021.104857>

Références Bibliographiques

Kalli, S., Araya-Cloutier, C., de Bruijn, W. J. C., Chapman, J., & Vincken, J. P. (2020). Induction of promising antibacterial prenylated isoflavonoids from different subclasses by sequential elicitation of soybean. *Phytochemistry*, 179. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2020.112496>

Kalli, S., Araya-Cloutier, C., Hageman, J., & Vincken, J. P. (2021). Insights into the molecular properties underlying antibacterial activity of prenylated (iso)flavonoids against MRSA. *Scientific Reports*, 11(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-021-92964-9>

Karličková, J., Říha, M., Filipský, T., Macáková, K., Hrdina, R., & Mladěnka, P. (2015). Antiplatelet Effects of Flavonoids Mediated by Inhibition of Arachidonic Acid Based Pathway. *Planta Medica*, 82(1–2), 76–83. <https://doi.org/10.1055/s-0035-1557902>

Karmakar, S., Davis, K. A., Choudhury, S. R., Deeconda, A., Banik, N. L., & Ray, S. K. (2009). Bcl-2 inhibitor and apigenin worked synergistically in human malignant neuroblastoma cell lines and increased apoptosis with activation of extrinsic and intrinsic pathways. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 388(4), 705–710. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2009.08.071>

Karmakar, S., Roy Choudhury, S., Banik, N. L., & Ray, S. K. (2009). Combination of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide and genistein increased apoptosis in neuroblastoma SK-N-BE2 and SH-SY5Y xenografts. *Neuroscience*, 163(1), 286–295. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2009.06.037>

Kašparová, M., Siatka, T., Klišmeová, V., & Dušek, J. (2012). New synthetic pyridine derivate as potential elicitor in production of isoflavonoids and flavonoids in *Trifolium pratense* L. suspension culture. *The Scientific World Journal*, 2012. <https://doi.org/10.1100/2012/746412>

Katagiri, Y., Ibrahim, R. K., & Tahara, S. (2000). HPLC analysis of white lupin isoflavonoids. *Bioscience, Biotechnology and Biochemistry*, 64(6), 1118–1125. <https://doi.org/10.1271/bbb.64.1118>

kennelly2002. (n.d.).

Khan, K., Pal, S., Yadav, M., Maurya, R., Trivedi, A. K., Sanyal, S., & Chattopadhyay, N. (2015). Prunetin signals via G-protein-coupled receptor, GPR30(GPER1): Stimulation of adenylyl cyclase and cAMP-mediated activation of MAPK signaling induces Runx2

Références Bibliographiques

expression in osteoblasts to promote bone regeneration. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 26(12), 1491–1501. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.07.021>

Kikuchi, H., Ohtsuki, T., Koyano, T., Kowithayakorn, T., Sakai, T., & Ishibashi, M. (2007). Brandisianins A-F, isoflavonoids isolated from *Millettia brandisiana* in a screening program for death-receptor expression enhancement activity. *Journal of Natural Products*, 70(12), 1910–1914. <https://doi.org/10.1021/np0703904>

Kim, K. H., Moon, E., Cha, J. M., Lee, S., Yu, J. S., Kim, C. S., Kim, S. Y., Choi, S. U., & Lee, K. R. (2015). Antineuroinflammatory and Antiproliferative Activities of Constituents from *Tilia amurensis*. In *Korea Research Institute of Chemical Technology* (Vol. 63, Issue 10).

Kim, K. J., Xuan, S. H., & Park, S. N. (2017). Licoricidin, an isoflavonoid isolated from *Glycyrrhiza uralensis* Fisher, prevents UVA-induced photoaging of human dermal fibroblasts. *International Journal of Cosmetic Science*, 39(2), 133–140. <https://doi.org/10.1111/ics.12357>

Kim, S. H., Kim, S. H., Lee, S. C., & Song, Y. S. (2009). Involvement of both extrinsic and intrinsic apoptotic pathways in apoptosis induced by genistein in human cervical cancer cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1171, 196–201. <https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2009.04902.x>

Kirmizibekmez, H., Uysal, G. B., Masullo, M., Demirci, F., Baçci, Y., Kan, Y., & Piacente, S. (2015). Prenylated polyphenolic compounds from *Glycyrrhiza iconica* and their antimicrobial and antioxidant activities. *Fitoterapia*, 103, 289–293. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.05.003>

Koirala, P., Seong, S. H., Jung, H. A., & Choi, J. S. (2018). Comparative evaluation of the antioxidant and anti-Alzheimer's disease potential of coumestrol and puerarol isolated from *pueraria lobata* using molecular modeling studies. *Molecules*, 23(4). <https://doi.org/10.3390/molecules23040785>

Komiyama, K., Funayama, S., Anraku, Y., Mita, A., Takahashi, Y., Omura, S., & Shimasaki, H. (1989). ISOLATION OF ISOFLAVONOIDS POSSESSING ANTIOXIDANT ACTIVITY FROM THE FERMENTATION BROTH OF *STREPTOMYCES* SP. In *THE JOURNAL OF ANTIBIOTICS* SEPT.

Koo, K. A., Waisbourd-Zinman, O., Wells, R. G., Pack, M., & Porter, J. R. (2016). Reactivity of Biliatresone, a Natural Biliary Toxin, with Glutathione, Histamine, and Amino Acids.

Références Bibliographiques

Chemical Research in Toxicology, 29(2), 142–149.
<https://doi.org/10.1021/acs.chemrestox.5b00308>

Kopečná-Zapletalová, M., Krasulová, K., Anzenbacher, P., Hodek, P., & Anzenbacherová, E. (2017). Interaction of isoflavonoids with human liver microsomal cytochromes P450: inhibition of CYP enzyme activities. *Xenobiotica*, 47(4), 324–331.
<https://doi.org/10.1080/00498254.2016.1195028>

Kopustinskiene, D. M., Jakstas, V., Savickas, A., & Bernatoniene, J. (2020). Flavonoids as anticancer agents. In *Nutrients* (Vol. 12, Issue 2). MDPI AG.
<https://doi.org/10.3390/nu12020457>

Křížová, L., Dadáková, K., Kašparovská, J., & Kašparovský, T. (2019). Isoflavones. In *Molecules* (Vol. 24, Issue 6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/molecules24061076>

Krott, R., Lebek, J., Grisanti, S., Esser, P., & Heimann, K. (2000). Antiproliferative Wirkung von Genistein auf kultivierte retinale Pigmentepithelzellen vom Schwein. In *Ophthalmologica* (Vol. 214).
www.karger.com
www.karger.com/journals/oph1 Gestorben am 25.06.1999, Direktorder

Kruse, F. E., Joussen, A. M., Fotsis, T., Schweigerer, · Lothar, Rohrschneider, K., & Völcker, H. E. (n.d.). 52 Originalien Hemmung der Neubildung von Gefäßen am Auge durch Nahrungsfaktoren am Beispiel der Isoflavonoide *.

Kuete, V., Sandjo, L. P., Djeussi, D. E., Zeino, M., Kwamou, G. M. N., Ngadjui, B., & Efferth, T. (2014). Cytotoxic flavonoids and isoflavonoids from *Erythrina sigmoidea* towards multi-factorial drug resistant cancer cells. *Investigational New Drugs*, 32(6), 1053–1062.
<https://doi.org/10.1007/s10637-014-0137-y>

Kuzumaki, T., Kobayashi, T., & Ishikawa, K. (1998). Genistein Induces p21 Cip1/WAF1 Expression and Blocks the G1 to S Phase Transition in Mouse Fibroblast and Melanoma Cells.

La glabridine, actif végétal & traitement naturel de l'hyperpigmentation. (n.d.). Retrieved May 20, 2023, from <https://www.etatpur.fr/blog/comment-traiter-l-hyperpigmentation-avec-la-glabridine>

Lai, W. C., Tsui, Y. T., Singab, A. N. B., El-Shazly, M., Du, Y. C., Hwang, T. L., Wu, C. C., Yen, M. H., Lee, C. K., Hou, M. F., Wu, Y. C., & Chang, F. R. (2013). Phyto-SERM

Références Bibliographiques

constitutes from *Flemingia macrophylla*. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(8), 15578–15594. <https://doi.org/10.3390/ijms140815578>

Lapčík, O. (2007). Isoflavonoids in non-leguminous taxa: A rarity or a rule? In *Phytochemistry* (Vol. 68, Issues 22–24, pp. 2909–2916). <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2007.08.006>

Lapčík, O., Hill, M., Hampl, R., Wähälä, K., & Adlercreutz, H. (1998). Identification of isoflavonoids in beer.

Lapcik, O., Honys, D., Koblowska, R., Mackova, Z., Vitkova, M., & Klejdus, B. (2006). Isoflavonoids are present in *Arabidopsis thaliana* despite the absence of any homologue to known isoflavonoid synthases. *Plant Physiology and Biochemistry*, 44(2–3), 106–114. <https://doi.org/10.1016/j.plaphy.2005.11.006>

Lechner, D., Gibbons, S., & Bucar, F. (2008). Plant phenolic compounds as ethidium bromide efflux inhibitors in *Mycobacterium smegmatis*. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 62(2), 345–348. <https://doi.org/10.1093/jac/dkn178>

Lee, J. H., Jeon, Y. D., Lee, Y. M., & Kim, D. K. (2018). The suppressive effect of puerarin on atopic dermatitis-like skin lesions through regulation of inflammatory mediators in vitro and in vivo. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 498(4), 707–714. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2018.03.018>

Lee, M. K., Ha, N. R., Yang, H., Sung, S. H., & Kim, Y. C. (2009). STIMULATORY CONSTITUENTS OF *ECLIPTA PROSTRATA* Stimulatory Constituents of *Eclipta prostrata* on Mouse Osteoblast Differentiation. *Phytother. Res*, 23, 129–131. <https://doi.org/10.1002/ptr>

Lephart, E. D. (2013). Protective effects of equol and their polyphenolic isomers against dermal aging: Microarray/protein evidence with clinical implications and unique delivery into human skin. *Pharmaceutical Biology*, 51(11), 1393–1400. <https://doi.org/10.3109/13880209.2013.793720>

Lephart, E. D. (2016). Skin aging and oxidative stress: Equol's anti-aging effects via biochemical and molecular mechanisms. In *Ageing Research Reviews* (Vol. 31, pp. 36–54). Elsevier Ireland Ltd. <https://doi.org/10.1016/j.arr.2016.08.001>

Lephart, E. D. (2021). Determination of S- and/or R-equol in plant-based food products and efficacy of topical or oral 4',7-isoflavandiol (R/S equol) to improve skin health in adult men, a

Références Bibliographiques

Placebo-controlled pilot study. *Journal of Functional Foods*, 83. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2021.104563>

Lepri, S. R., Zanelatto, L. C., da Silva, P. B. G., Sartori, D., Ribeiro, L. R., & Mantovani, M. S. (2014). The effects of genistein and daidzein on cell proliferation kinetics in HT29 colon cancer cells: The expression of CTNNBIP1 (β -catenin), APC (adenomatous polyposis coli) and BIRC5 (survivin). *Human Cell*, 27(2), 78–84. <https://doi.org/10.1007/s13577-012-0051-6>

Li, J., Wang, X. L., Fang, Y. C., & Wang, C. Y. (2010). Tephrosin-induced autophagic cell death in A549 non-small cell lung cancer cells. *Journal of Asian Natural Products Research*, 12(11), 992–1000. <https://doi.org/10.1080/10286020.2010.513034>

Li, N., Miao, J., Li, J., Zhao, Y. R., Li, H. M., Dai, Y. Q., Huo, Q., Wu, C. Z., & Ma, T. (2017). Enzymatic synthesis of novel corylifol A glucosides via a UDP-glycosyltransferase. *Carbohydrate Research*, 446–447, 61–67. <https://doi.org/10.1016/j.carres.2017.05.002>

Li, X., & Choi, J. S. (2007). Effect of genistein on the pharmacokinetics of paclitaxel administered orally or intravenously in rats. *International Journal of Pharmaceutics*, 337(1–2), 188–193. <https://doi.org/10.1016/j.ijpharm.2007.01.002>

Li, Y., Chen, H., Yang, S., & Xie, G. (2008). Decreased expression of aromatase in the Ishikawa and RL95-2 cells by the isoflavone, puerarin, is associated with inhibition of c-jun expression and AP-1 activity. *Food and Chemical Toxicology*, 46(12), 3671–3676. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2008.09.045>

Li, Y., Duan, B., Li, Y., Yu, S., & Wang, Y. (2020). The isoflavonoid calycosin inhibits inflammation and enhances beta cell function in gestational diabetes mellitus by suppressing RNF38 expression. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 42(4), 366–372. <https://doi.org/10.1080/08923973.2020.1782426>

Li, Z., Wang, S., Wang, X., Gao, P., Zhang, S., Mo, Y., Zhao, D., & Dai, L. (2022). Pharmacodynamic Interactions between Puerarin and Metformin in Type-2 Diabetic Rats. *Molecules*, 27(21). <https://doi.org/10.3390/molecules27217197>

Lin, H., Hu, J., Mei, F., Zhang, Y., Ma, Y., Chen, Q., Wang, C., Fu, J., Yang, M., Wen, Z., Wang, X., Qi, J., Han, H., Yang, R., & Yang, Y. (2022). Anti-microbial efficacy, mechanisms and druggability evaluation of the natural flavonoids. *Journal of Applied Microbiology*, 133(3), 1975–1988. <https://doi.org/10.1111/jam.15705>

Références Bibliographiques

- Liu, D., Yan, L., Wang, L., Tai, W., Wang, W., & Yang, C. (2014). Genistein enhances the effect of cisplatin on the inhibition of non-small cell lung cancer A549 cell growth in vitro and in vivo. *Oncology Letters*, 8(6), 2806–2810. <https://doi.org/10.3892/ol.2014.2597>
- Liu, J., Jiang, W., Xia, Y., Wang, X., Shen, G., & Pang, Y. (2018). Genistein-Specific G6DT Gene for the Inducible Production of Wighteone in *Lotus japonicus*. *Plant and Cell Physiology*, 59(1), 128–141. <https://doi.org/10.1093/pcp/pcx167>
- Liu, W., Kong, Y., Zu, Y., Fu, Y., Luo, M., Zhang, L., & Li, J. (2010). Determination and quantification of active phenolic compounds in pigeon pea leaves and its medicinal product using liquid chromatography-tandem mass spectrometry. *Journal of Chromatography A*, 1217(28), 4723–4731. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2010.05.020>
- Liu, Y. N., Huang, Y. Y., Bao, J. M., Cai, Y. H., Guo, Y. Q., Liu, S. N., Luo, H. Bin, & Yin, S. (2014). Natural phosphodiesterase-4 (PDE4) inhibitors from *Crotalaria ferruginea*. *Fitoterapia*, 94, 177–182. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2014.02.010>
- Lorent, K., Gong, W., Koo, K. A., Waisbourd-Zinman, O., Karjoo, S., Zhao, X., Sealy, I., Kettleborough, R. N., Stemple, D. L., Windsor, P. A., Whittaker, S. J., Porter, J. R., Wells, R. G., & Pack, M. (2015). Identification of a plant isoflavonoid that causes biliary atresia. *Science Translational Medicine*, 7(286). <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.aaa1652>
- Lv, Y. Q., Tan, T. W., Wang, M. Y., & Janson, J. C. (2008). One-step rapid determination and purification of puerarin from *Radix puerariae* by n-octylamine-modified poly(methacrylate-co-ethylene dimethacrylate) monolith. *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*, 871(1), 1–6. <https://doi.org/10.1016/j.jchromb.2008.06.010>
- Lwashina, T. (2000a). The Structure and Distribution of the Flavonoids in Plants. In *J. Plant Res* (Vol. 113).
- Lwashina, T. (2000b). The Structure and Distribution of the Flavonoids in Plants. In *J. Plant Res* (Vol. 113).
- Lyddiard, J. R. A., Whitfield, P. J., & Bartlett, A. (2002). ANTISCHISTOSOMAL BIOACTIVITY OF ISOFLAVONOIDS FROM *MILLETTIA THONNINGII* (LEGUMINOSAE). In *J. Parasitol* (Vol. 88, Issue 1).

Références Bibliographiques

- Ma, C., Xia, R., Yang, S., Liu, L., Zhang, J., Feng, K., Shang, Y., Qu, J., Li, L., Chen, N., Xu, S., Zhang, W., Mao, J., Han, J., Chen, Y., Yang, X., Duan, Y., & Fan, G. (2020). Formononetin attenuates atherosclerosis via regulating interaction between KLF4 and SRA in apoE^{-/-} mice. *Theranostics*, 10(3), 1090–1106. <https://doi.org/10.7150/thno.38115>
- Ma, H., Wu, F., Bai, Y., Wang, T., Ma, S., Guo, L., Liu, G., Leng, G., Kong, Y., & Zhang, Y. (2022). Licoricidin combats gastric cancer by targeting the ICMT/Ras pathway in vitro and in vivo. *Frontiers in Pharmacology*, 13. <https://doi.org/10.3389/fphar.2022.972825>
- Ma, X., Yan, L., Zhu, Q., & Shao, F. (2017). Puerarin attenuates cisplatin-induced rat nephrotoxicity: The involvement of TLR4/NF-KB signaling pathway. *PLoS ONE*, 12(2). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0171612>
- Magloire Ketcha Wanda, G. J., Njamen, D., Tagatsing, F. M., Yankep, E., & Vollmer, G. (2011). Regulation of CD1, Ki-67, PCNA mRNA expression, and Akt activation in estrogen-responsive human breast adenocarcinoma cell line, MCF-7 cells, by griffonianone C, an isoflavone derived from *Millettia griffoniana*. *Pharmaceutical Biology*, 49(4), 341–347. <https://doi.org/10.3109/13880209.2010.517210>
- Mahdy, H. M., Mohamed, M. R., Emam, M. A., Karim, A. M., Abdel-Naim, A., & Khalifa, A. E. (2014). The anti-apoptotic and anti-inflammatory properties of puerarin attenuate 3-nitropropionic-acid induced neurotoxicity in rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 92(3), 252–258. <https://doi.org/10.1139/cjpp-2013-0398>
- Martini, M., Formigli, L., Tonelli, P., Giannelli, M., Amunni, F., Naldi, D., Brandi, M. L., Orlandini, S. Z., & Orlandini, G. E. (1998). Effects of Ipriflavone on Perialveolar Bone Formation.
- Maszczyk, M., Banach, K., Karkoszka, M., Rzepka, Z., Rok, J., Beberok, A., & Wrześniok, D. (2022). Chemosensitization of U-87 MG Glioblastoma Cells by Neobavaisoflavone towards Doxorubicin and Etoposide. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(10). <https://doi.org/10.3390/ijms23105621>
- Maurich, T., Iorio, M., Chimenti, D., & Turchi, G. (2006). Erybraedin C and bitucarpin A, two structurally related pterocarpanes purified from *Bituminaria bituminosa*, induced apoptosis in human colon adenocarcinoma cell lines MMR- and p53-proficient and -deficient in a dose-, time-, and structure-dependent fashion. *Chemico-Biological Interactions*, 159(2), 104–116. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2005.10.103>

Références Bibliographiques

Mbaveng, A. T., Sandjo, L. P., Tankeo, S. B., Ndifor, A. R., Pantaleon, A., Nagdju, B. T., & Kuete, V. (2015). Antibacterial activity of nineteen selected natural products against multi-drug resistant Gram-negative phenotypes. *SpringerPlus*, 4(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s40064-015-1645-8>

Métabolisme des végétaux - Physiologie et biochimie - Gerhard Richter (EAN13 : 9782880742317) | EPFL PRESS. (n.d.). Retrieved May 30, 2023, from <https://www.epflpress.org/produit/822/9782880742317/metabolisme-des-vegetaux>

Mi, Y. L., Zhang, C. Q., Zeng, W. D., Liu, J. X., & Liu, H. Y. (2007). PHYSIOLOGY, ENDOCRINOLOGY, AND REPRODUCTION The Isoflavonoid Daidzein Attenuates the Oxidative Damage Induced by Polychlorinated Biphenyls on Cultured Chicken Testicular Cells. <http://ps.oxfordjournals.org/>

Miadoková, E. (2009). Isoflavonoids - an overview of their biological activities and potential health benefits. *Interdisciplinary Toxicology*, 2(4), 211–218. <https://doi.org/10.2478/v10102-009-0021-3>

Miękus, K., & Madeja, Z. (2007). Genistein inhibits the contact-stimulated migration of prostate cancer cells. *Cellular and Molecular Biology Letters*, 12(3), 348–361. <https://doi.org/10.2478/s11658-007-0007-0>

Migkos, T., Pourová, J., Vopršalová, M., Auger, C., Schini-Kerth, V., & Mladěnka, P. (2020). Biochanin A, the Most Potent of 16 Isoflavones, Induces Relaxation of the Coronary Artery through the Calcium Channel and cGMP-dependent Pathway. *Planta Medica*, 86(10), 708–716. <https://doi.org/10.1055/a-1158-9422>

Militão, G. C. G., Pinheiro, S. M., Dantas, I. N. F., Pessoa, C., de Moraes, M. O., Costa-Lotufo, L. V., Lima, M. A. S., & Silveira, E. R. (2007). Bioassay-guided fractionation of pterocarpanes from roots of *Harpalyce brasiliensis* Benth. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 15(21), 6687–6691. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2007.08.011>

Mittal, P., Vrdhan, H., Ajmal, G., Bonde, G., Kapoor, R., & Mishra, B. (2018). Formulation and Characterization of Genistein-loaded Nanostructured Lipid Carriers: Pharmacokinetic, Biodistribution and In vitro Cytotoxicity Studies. *Current Drug Delivery*, 16(3), 215–225. <https://doi.org/10.2174/1567201816666181120170137>

Références Bibliographiques

- Mohan, M., Attarde, D., Momin, R., & Kasture, S. (2013). Antidepressant, anxiolytic and adaptogenic activity of torvanol A: An isoflavonoid from seeds of *Solanum torvum*. *Natural Product Research*, 27(22), 2140–2143. <https://doi.org/10.1080/14786419.2013.778853>
- Mohan, N., Banik, N. L., & Ray, S. K. (2011). Combination of N-(4-hydroxyphenyl) retinamide and apigenin suppressed starvation-induced autophagy and promoted apoptosis in malignant neuroblastoma cells. *Neuroscience Letters*, 502(1), 24–29. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2011.07.016>
- Mohan, N., Karmakar, S., Choudhury, S. R., Banik, N. L., & Ray, S. K. (2009). Bcl-2 inhibitor HA14-1 and genistein together adeptly down regulated survival factors and activated cysteine proteases for apoptosis in human malignant neuroblastoma SK-N-BE2 and SH-SY5Y cells. *Brain Research*, 1283, 155–166. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2009.05.097>
- Moon, H. I., Jung, J. C., & Lee, J. (2006). Aldose reductase inhibitory effect by tectorigenin derivatives from *Viola hondoensis*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 14(22), 7592–7594. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2006.07.002>
- Mousavi, Y., & Adlercreutz, H. (1993). Papers Genistein is an effective stimulator of sex hormone-binding globulin production in hepatocarcinoma human liver cancer cells and suppresses proliferation of these cells in culture.
- Nani, B. D., Franchin, M., Lazarini, J. G., Freires, I. A., da Cunha, M. G., Bueno-Silva, B., de Alencar, S. M., Murata, R. M., & Rosalen, P. L. (2018). Isoflavonoids from Brazilian red propolis down-regulate the expression of cancer-related target proteins: A pharmacogenomic analysis. *Phytotherapy Research*, 32(4), 750–754. <https://doi.org/10.1002/ptr.6016>
- Ndemangou, B., Sielinou, V. T., Vardamides, J. C., Ali, M. S., Lateef, M., Iqbal, L., Afza, N., & Nkengfack, A. E. (2013). Urease inhibitory isoflavonoids from different parts of *Calopogonium mucunoides* (Fabaceae). *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 28(6), 1156–1161. <https://doi.org/10.3109/14756366.2012.719025>
- Netcharoensirisuk, P., Umehara, K., De-Eknamkul, W., & Chaotham, C. (2021). Cajanin suppresses melanin synthesis through modulating mitf in human melanin-producing cells. *Molecules*, 26(19). <https://doi.org/10.3390/molecules26196040>
- Nguyen, D. T., Kim, M. H., Yu, N. Y., Baek, M. J., Kang, K. S., Lee, K. W., & Kim, D. D. (2022). Combined Orobol-Bentonite Composite Formulation for Effective Topical Skin

Références Bibliographiques

Targeted Therapy in Mouse Model. *International Journal of Nanomedicine*, 17, 6513–6525. <https://doi.org/10.2147/IJN.S390993>

Nguyen, P. H., Sharma, G., Dao, T. T., Uddin, M. N., Kang, K. W., Ndinteh, D. T., Mbafor, J. T., & Oh, W. K. (2012). New prenylated isoflavonoids as protein tyrosine phosphatase 1B (PTP1B) inhibitors from *Erythrina addisoniae*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 20(21), 6459–6464. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2012.08.024>

NII-Electronic Library Service. (n.d.).

Ojo, O. A., Aruleba, R. T., Adekiya, T. A., Sibuyi, N. R. S., Ojo, A. B., Ajiboye, B. O., Oyinloye, B. E., Adeola, H. A., & Fadaka, A. O. (2022). Deciphering the interaction of puerarin with cancer macromolecules: An in silico investigation. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 40(2), 848–859. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1819425>

Olaleye, M. T., Akinmoladun, A. C., Crown, O. O., Ahonsi, K. E., & Adetuyi, A. O. (2013). Homopterocarpin contributes to the restoration of gastric homeostasis by *Pterocarpus erinaceus* following indomethacin intoxication in rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 6(3), 200–204. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60023-1](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60023-1)

Ouyang, G., Yao, L., Ruan, K., Song, G., Mao, Y., & Bao, S. (2009). Genistein induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis of human ovarian cancer cells via activation of DNA damage checkpoint pathways. *Cell Biology International*, 33(12), 1237–1244. <https://doi.org/10.1016/j.cellbi.2009.08.011>

Pan, C. H., Kim, E. S., Jung, S. H., Nho, C. W., & Lee, J. K. (2008). Tectorigenin inhibits IFN- γ /LPS-induced inflammatory responses in murine macrophage RAW 264.7 cells. *Archives of Pharmacal Research*, 31(11), 1447–1456. <https://doi.org/10.1007/s12272-001-2129-7>

Park, C. H., Chung, B. Y., Lee, S. S., Bai, H. W., Cho, J. Y., Jo, C., & Kim, T. H. (2013). Radiolytic transformation of rotenone with potential anti-adipogenic activity. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 23(4), 1099–1103. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2012.12.003>

Park, S. S., Kim, Y. N., Jeon, Y. K., Kim, Y. A., Kim, J. E., Kim, H., & Kim, C. W. (2005). Genistein-induced apoptosis via Akt signaling pathway in anaplastic large-cell lymphoma. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 56(3), 271–278. <https://doi.org/10.1007/s00280-004-0974-z>

Références Bibliographiques

- Perrett, S., Whitfield, P. J., Sanderson, L., & Bartlett, A. (1995). The plant molluscicide *Millettia thonningii* (Leguminosae) as a topical antischistosomal agent. In *Journal of Ethnopharmacology* (Vol. 47).
- Petkov, E., Uzunov, P., Kostova, I., & Ognyanov, I. (1983). Inhibition of Rat Heart Phosphodiesterase by some Rotenoids and Isoflavonoids (Vol. 47).
- Phadnis, P., Dey Sarkar, P., & Rajput, M. S. (2018). Improved serotonergic neurotransmission by genistein pretreatment regulates symptoms of obsessive-compulsive disorder in streptozotocin-induced diabetic mice. *Journal of Basic and Clinical Physiology and Pharmacology*, 29(4), 421–425. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2017-0155>
- Phrakonkham, P., Chevalier, J., Desmetz, C., Pinnert, M. F., Bergès, R., Jover, E., Davicco, M. J., Bennetau-Pelissero, C., Coxam, V., Artur, Y., & Canivenc-Lavier, M. C. (2007). Isoflavonoid-based bone-sparing treatments exert a low activity on reproductive organs and on hepatic metabolism of estradiol in ovariectomized rats. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 224(2), 105–115. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2007.06.012>
- Physiology, C., Jeong Sung, M., Kim, D.-H., Davaatseren, M., Jeon Hur, H., Kim, W., Jin Jung, Y., Kwang Park, S., & Young Kwon, D. (2010). Cellular Physiology Cellular Physiology Cellular Physiology Cellular Physiology Genistein Suppression of TNF- α α α α -induced Fractalkine Expression in Endothelial Cells. In *Original Paper Cell Physiol Biochem* (Vol. 26). www.karger.comwww.karger.com/cpb
- Qin, J., Chen, J. X., Zhu, Z., & Teng, J. A. (2015). Genistein inhibits human colorectal cancer growth and suppresses MiR-95, Akt and SGK1. *Cellular Physiology and Biochemistry*, 35(5), 2069–2077. <https://doi.org/10.1159/000374013>
- Quan, G. H., Wang, H., Cao, J., Zhang, Y., Wu, D., Peng, Q., Liu, N., & Sun, W. C. (2015). Calycosin suppresses RANKL-mediated osteoclastogenesis through inhibition of MAPKs and NF- κ B. *International Journal of Molecular Sciences*, 16(12), 29496–29507. <https://doi.org/10.3390/ijms161226179>
- Redko, F., Clavin, M. L., Weber, D., Ranea, F., Anke, T., & Martino, V. (2007). Antimicrobial Isoflavonoids from *Erythrina crista galli* Infected with *Phomopsis* sp. In *Z. Naturforsch* (Vol. 62). <http://www.znaturforsch.com>

Références Bibliographiques

Ren, Y., Benatrehina, P. A., Muñoz Acuña, U., Yuan, C., Chai, H. B., Ninh, T. N., Carcache De Blanco, E. J., Soejarto, D. D., & Kinghorn, A. D. (2016). Isolation of Bioactive Rotenoids and Isoflavonoids from the Fruits of *Millettia caerulea*. *Planta Medica*, 82(11–12), 1096–1104. <https://doi.org/10.1055/s-0042-108059>

Ribaudo, G., Pagano, M. A., Pavan, V., Redaelli, M., Zorzan, M., Pezzani, R., Mucignat-Caretta, C., Vendrame, T., Bova, S., & Zagotto, G. (2015). Semi-synthetic derivatives of natural isoflavones from *Maclura pomifera* as a novel class of PDE-5A inhibitors. *Fitoterapia*, 105, 132–138. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2015.06.020>

Röhrdanz, E., Ohler, S., Tran-Thi, Q.-H., & Kahl, R. (2002). Nutrient-Gene Expression The Phytoestrogen Daidzein Affects the Antioxidant Enzyme System of Rat Hepatoma H4IIE Cells 1. In *J. Nutr* (Vol. 132). <https://academic.oup.com/jn/article-abstract/132/3/370/4687301>

Roh, T., Kim, S. W., Moon, S. H., & Nam, M. J. (2016). Genistein induces apoptosis by down-regulating thioredoxin-1 in human hepatocellular carcinoma SNU-449 cells. *Food and Chemical Toxicology*, 97, 127–134. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2016.09.003>

Román, G. C. (2007). Autism: Transient in utero hypothyroxinemia related to maternal flavonoid ingestion during pregnancy and to other environmental antithyroid agents. *Journal of the Neurological Sciences*, 262(1–2), 15–26. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2007.06.023>

Rondevaldova, J., Hummelova, J., Tauchen, J., & Kokoska, L. (2018). In Vitro Antistaphylococcal Synergistic Effect of Isoflavone Metabolite Demethyltexasin with Amoxicillin and Oxacillin. *Microbial Drug Resistance*, 24(1), 24–29. <https://doi.org/10.1089/mdr.2017.0033>

s-2006-951689. (n.d.).

Sajid, M., Stone, S. R., & Kaur, P. (2021). Recent Advances in Heterologous Synthesis Paving Way for Future Green-Modular Bioindustries: A Review With Special Reference to Isoflavonoids. In *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology* (Vol. 9). Frontiers Media S.A. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2021.673270>

Sajid, M., Stone, S. R., & Kaur, P. (2022). Phylogenetic Analysis and Protein Modelling of Isoflavonoid Synthase Highlights Key Catalytic Sites towards Realising New Bioengineering Endeavours. *Bioengineering*, 9(11), 609. <https://doi.org/10.3390/bioengineering9110609>

Références Bibliographiques

- Sakamoto, S., Eto, R., Nuntawong, P., Yusakul, G., Juengwatanatrakul, T., Putalun, W., Fujii, S., Tanaka, H., & Morimoto, S. (2020). Kwakhurin-magnetic particles conjugates enable fast enzyme immunoassay for the detection of kwakhurin in *Pueraria candollei*. *Phytochemical Analysis*, 31(6), 930–936. <https://doi.org/10.1002/pca.2964>
- Sakamoto, S., Minami, K., Nuntawong, P., Yusakul, G., Putalun, W., Tanaka, H., Fujii, S., & Morimoto, S. (2022). Bioimprinting as a Receptor for Detection of Kwakhurin. *Biomolecules*, 12(8). <https://doi.org/10.3390/biom12081064>
- Salehi, B., Venditti, A., Sharifi-Rad, M., Kręgiel, D., Sharifi-Rad, J., Durazzo, A., Lucarini, M., Santini, A., Souto, E. B., Novellino, E., Antolak, H., Azzini, E., Setzer, W. N., & Martins, N. (2019). The therapeutic potential of Apigenin. In *International Journal of Molecular Sciences* (Vol. 20, Issue 6). MDPI AG. <https://doi.org/10.3390/ijms20061305>
- Salem, M. M., & Werbovetz, K. A. (2006). Isoflavonoids and other compounds from *Psoralea argyrea* with antiprotozoal activities. *Journal of Natural Products*, 69(1), 43–49. <https://doi.org/10.1021/np0502600>
- Sarno, F., Pepe, G., Termolino, P., Carafa, V., Massaro, C., Merciai, F., Campiglia, P., Nebbioso, A., & Altucci, L. (2020). *Trifolium Repens* Blocks Proliferation in Chronic Myelogenous Leukemia via the BCR-ABL/STAT5 Pathway. *Cells*, 9(2). <https://doi.org/10.3390/cells9020379>
- Sato, M., Tanaka, H., Oh-Uchi, T., Fukai, T., Etof, H., & Yamaguchi, M. (2004). Antibacterial activity of phytochemicals isolated from *Erythrina zeyheri* against vancomycin-resistant enterococci and their combinations with vancomycin. *Phytotherapy Research*, 18(11), 906–910. <https://doi.org/10.1002/ptr.1556>
- Sato, M., Tanaka, H., Yamaguchi, R., Oh-Uchi, T., & Etoh, H. (2003). *Erythrina poeppigiana*-derived phytochemical exhibiting antimicrobial activity against *Candida albicans* and methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Letters in Applied Microbiology*, 37(1), 81–85. <https://doi.org/10.1046/j.1472-765X.2003.01352.x>
- Schütz, C., Quitschau, M., Hamburger, M., & Potterat, O. (2011). Profiling of isoflavonoids in *Iris germanica* rhizome extracts by microprobe NMR and HPLC-PDA-MS analysis. *Fitoterapia*, 82(7), 1021–1026. <https://doi.org/10.1016/j.fitote.2011.06.005>

Références Bibliographiques

- Sekine, T., Inagaki, M., Ikegami, F., Fujii, Y., & Ruangrunsi, N. (n.d.). Six diprenyliso⁻avones, derrisiso⁻avones A±F, from *Derris scandens*.
- Seo, M., Seol, Y., & Park, J. W. (2022). Glycosylation of Semi-Synthetic Isoflavene Phenoxodiol with a Recombinant Glycosyltransferase from *Micromonospora echinospora* ATCC 27932. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 32(5), 657–662. <https://doi.org/10.4014/jmb.2111.11032>
- Seong, S. H., Kim, B. R., Cho, M. L., Kim, T. S., Im, S., Han, S., Jeong, J. W., Jung, H. A., & Choi, J. S. (2022a). Phytoestrogen Coumestrol Selectively Inhibits Monoamine Oxidase-A and Amyloid β Self-Aggregation. *Nutrients*, 14(18). <https://doi.org/10.3390/nu14183822>
- Seong, S. H., Kim, B. R., Cho, M. L., Kim, T. S., Im, S., Han, S., Jeong, J. W., Jung, H. A., & Choi, J. S. (2022b). Phytoestrogen Coumestrol Selectively Inhibits Monoamine Oxidase-A and Amyloid β Self-Aggregation. *Nutrients*, 14(18). <https://doi.org/10.3390/nu14183822>
- Sheikh, S., & Weiner, H. (1997). Allosteric Inhibition of Human Liver Aldehyde Dehydrogenase by the Isoflavone Prunetin. In *Biochemical Pharmacology* (Vol. 53). Elsevier Science Inc.
- Shi, L., Ryan, H. H., Jones, E., Moore Simas, T. A., Lichtenstein, A. H., Sun, Q., & Hayman, L. L. (2014). Urinary isoflavone concentrations are inversely associated with cardiometabolic risk markers in pregnant U.S. women. *Journal of Nutrition*, 144(3), 344–351. <https://doi.org/10.3945/jn.113.184069>
- Shults, E. E., Shakirov, M. M., Pokrovsky, M. A., Petrova, T. N., Pokrovsky, A. G., & Gorovoy, P. G. (2017). Phenolic compounds from *Glycyrrhiza pallidiflora* Maxim. and their cytotoxic activity. *Natural Product Research*, 31(4), 445–452. <https://doi.org/10.1080/14786419.2016.1188094>
- Shu-Ting Chung, by, Huang, Y.-T., Huang, W.-H., Yao, C.-W., & Lee, A.-R. (n.d.). Novel Daidzein Analogs and Their in Vitro Anti-Influenza Activities.
- Smith, D. A., \~an, H. D., & Bateman, D. F. (1973). Kievitone: the principal antifungal component of “substance II” isolated from *Rhizoctonia*-infected bean tissues. In *Physiological Plant Pathology* (Vol. 3).
- Song, H., Lee, P. G., Kim, J., Kim, J., Lee, S. H., Kim, H., Lee, U. J., Kim, J. Y., Kim, E. J., & Kim, B. G. (2022). Regioselective One-Pot Synthesis of Hydroxy-(S)-Equols Using

Références Bibliographiques

Isoflavonoid Reductases and Monooxygenases and Evaluation of the Hydroxyequol Derivatives as Selective Estrogen Receptor Modulators and Antioxidants. *Frontiers in Bioengineering and Biotechnology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fbioe.2022.830712>

Song, M., Tian, X., Lu, M., Zhang, X., Ma, K., Lv, Z., Wang, Z., Hu, Y., Xun, C., Zhang, Z., & Wang, S. (2015). Genistein exerts growth inhibition on human osteosarcoma MG-63 cells via PPAR γ pathway. *International Journal of Oncology*, 46(3), 1131–1140. <https://doi.org/10.3892/ijo.2015.2829>

Song, P., Yang, X. Z., & Yuan, J. Q. (2013). Cytotoxic constituents from *Psoralea corylifolia*. *Journal of Asian Natural Products Research*, 15(6), 624–630. <https://doi.org/10.1080/10286020.2013.793181>

Stobiecki, M., Staszaków, A., Piasecka, A., Garcia-Lopez, P. M., Zamora-Natera, F., & Kachlicki, P. (2010). LC-MSMS profiling of flavonoid conjugates in wild Mexican lupine, *Lupinus reflexus*. *Journal of Natural Products*, 73(7), 1254–1260. <https://doi.org/10.1021/NP100139D>

Stolarczyk, E. U., Strzempek, W., Łaszcz, M., Leś, A., Menaszek, E., & Stolarczyk, K. (2022). Thiogenistein—Antioxidant Chemistry, Antitumor Activity, and Structure Elucidation of New Oxidation Products. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(14). <https://doi.org/10.3390/ijms23147816>

Su, Z., Wang, P., Yuan, W., & Li, S. (2013). Flavonoids and 3-arylcoumarin from *pterocarpus soyauxii*. *Planta Medica*, 79(6), 487–491. <https://doi.org/10.1055/s-0032-1328297>

Sudanich, S., Tiyawarant, S., & Yenjai, C. (2017). Cytotoxicity of flavonoids and isoflavonoids from *Crotalaria bracteata*. *Natural Product Research*, 31(22), 2641–2646. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1289207>

Suliman, F. A., Khodeer, D. M., Ibrahim, A., Mehanna, E. T., El-Kherbetawy, M. K., Mohammad, H. M. F., Zaitone, S. A., & Moustafa, Y. M. (2018). Renoprotective effect of the isoflavonoid biochanin A against cisplatin induced acute kidney injury in mice: Effect on inflammatory burden and p53 apoptosis. *International Immunopharmacology*, 61, 8–19. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.05.010>

Sutherland, J. B., Bridges, B. M., Heinze, T. M., Adams, M. R., Delio, P. J., Hotchkiss, C., & Rafii, F. (2012). Comparison of the effects of antimicrobial agents from three different classes

Références Bibliographiques

on metabolism of isoflavonoids by colonic microflora using etest strips. *Current Microbiology*, 64(1), 60–65. <https://doi.org/10.1007/s00284-011-0020-4>

Suthiphasilp, V., Rujanapun, N., Kumboonma, P., Chaiyosang, B., Tontapha, S., Maneerat, T., Patrick, B. O., Andersen, R. J., Duangyod, T., Charoensup, R., & Laphookhieo, S. (2022). Antidiabetic and Cytotoxic Activities of Rotenoids and Isoflavonoids Isolated from *Millettia pachycarpa* Benth. *ACS Omega*, 7(28), 24511–24521. <https://doi.org/10.1021/acsomega.2c02163>

Svasti, J., Srisomsap, C., Subhasitanont, P., Keeratichamroen, S., Chokchaichamnankit, D., Ngiwsara, L., Chimnoi, N., Pisutjaroenpong, S., Techasakul, S., & Chen, S. T. (2005). Proteomic profiling of cholangiocarcinoma cell line treated with pomiferin from *Derris malaccensis*. *Proteomics*, 5(17), 4504–4509. <https://doi.org/10.1002/pmic.200401315>

Tamura, M., Hoshi, C., & Hori, S. (2013). Xylitol affects the intestinal microbiota and metabolism of daidzein in adult Male mice. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(12), 23993–24007. <https://doi.org/10.3390/ijms141223993>

Tan, C., Wang, A., Liu, C., Li, Y., Shi, Y., & Zhou, M. S. (2017). Puerarin Improves Vascular Insulin Resistance and Cardiovascular Remodeling in Salt-Sensitive Hypertension. *American Journal of Chinese Medicine*, 45(6), 1169–1184. <https://doi.org/10.1142/S0192415X17500641>

Tanaka, H., Atsumi, I., Shirota, O., Sekita, S., Sakai, E., Sato, M., Murata, J., Murata, H., Darnaedi, D., & Chen, I.-S. (n.d.). Three New Constituents from the Roots of *Erythrina variegata* and Their Antibacterial Activity against Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus*.

Tanaka, H., Hattori, H., Oh-Uchi, T., Sato, M., Sako, M., Tateishi, Y., & Rizwani, G. H. (2009). Three new isoflavanones from *Erythrina costaricensis*. *Natural Product Research*, 23(12), 1089–1094. <https://doi.org/10.1080/14786410802292286>

Tanaka, H., Sato, M., Fujiwara, S., Hirata, M., Etoh, H., & Takeuchi, H. (2002). Antibacterial activity of isoflavonoids isolated from *Erythrina variegata* against methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*. *Letters in Applied Microbiology*, 35(6), 494–498. <https://doi.org/10.1046/j.1472-765X.2002.01222.x>

tanaka2004. (n.d.).

Références Bibliographiques

- Tang, Z., Yang, Z., Feng, H., Zhou, X., & Mao, M. (2022). Attenuation of the Severity of Acute Respiratory Distress Syndrome by Pomiferin through Blocking Inflammation and Oxidative Stress in an AKT/Foxo1 Pathway-Dependent Manner. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2022. <https://doi.org/10.1155/2022/5236908>
- Tasdemir, D., Lack, G., Brun, R., Rüedi, P., Scapozza, L., & Perozzo, R. (2006). Inhibition of *Plasmodium falciparum* fatty acid biosynthesis: Evaluation of FabG, FabZ, and FabI as drug targets for flavonoids. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49(11), 3345–3353. <https://doi.org/10.1021/jm0600545>
- Tay, K.-C., Tan, L. T.-H., Chan, C. K., Hong, S. L., Chan, K.-G., Yap, W. H., Pusparajah, P., Lee, L.-H., & Goh, B.-H. (2019). Formononetin: A Review of Its Anticancer Potentials and Mechanisms. *Frontiers in Pharmacology*, 10. <https://doi.org/10.3389/fphar.2019.00820>
- Thapa, P., Kim, H. M., Hong, J. P., Kim, R., Paudel, S. B., Choi, H., Jang, D. S., & Nam, J. W. (2022). Absolute Quantification of Isoflavones in the Flowers of *Pueraria lobata* by qHNMR. *Plants*, 11(4). <https://doi.org/10.3390/plants11040548>
- Tian, L., Pang, Y., & Dixon, R. A. (2008). Biosynthesis and genetic engineering of proanthocyanidins and (iso)flavonoids. *Phytochemistry Reviews*, 7(3), 445–465. <https://doi.org/10.1007/S11101-007-9076-Y>
- Toktay, E., Selli, J., Gurbuz, M. A., Tastan, T. B., Ugan, R. A., Un, H., & Halici, Z. (2020). Effects of soy isoflavonoids (genistein and daidzein) on endometrial receptivity. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 23(12), 1603–1609. <https://doi.org/10.22038/ijbms.2020.48294.11089>
- Tyagi, A. M., Srivastava, K., Sharan, K., Yadav, D., Maurya, R., & Singh, D. (2011). Daidzein prevents the increase in CD4+CD28null T cells and B lymphopoiesis in ovariectomized mice: A key mechanism for anti-osteoclastogenic effect. *PLoS ONE*, 6(6). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0021216>
- Ungar, Y., Osundahunsi, O. F., & Shimoni, E. (2003). Thermal stability of genistein and daidzein and its effect on their antioxidant activity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(15), 4394–4399. <https://doi.org/10.1021/jf034021z>
- van Dinteren, S., Meijerink, J., Witkamp, R., van Ieperen, B., Vincken, J. P., & Araya-Cloutier, C. (2022). Valorisation of liquorice (*Glycyrrhiza*) roots: antimicrobial activity and

Références Bibliographiques

cytotoxicity of prenylated (iso)flavonoids and chalcones from liquorice spent (*G. glabra*, *G. inflata*, and *G. uralensis*). *Food and Function*, 13(23), 12105–12120. <https://doi.org/10.1039/d2fo02197h>

Vergne, S., & Sauvant, P. (2006). Les isoflavones de soja dans le traitement de la ménopause. In *Phytothérapie* (Vol. 4, Issue 4, pp. 172–180). <https://doi.org/10.1007/s10298-006-0178-2>

Versantvoort, C. H. M., Schuurhuis, G. J., Pinedo, H. M., Eekman, C. A., Kuiper, C. M., Lankelma, J., & Broxterman, H. J. (1993). Genistein modulates the decreased drug accumulation in non-P-glycoprotein mediated multidrug resistant tumour cells. In *Br. J. Cancer*.

Wang, G. J., Lapčík, O., Hampl, R., Uehara, M., Al-Maharik, N., Stumpf, K., Mikola, H., Wähälä, K., & Adlercreutz, H. (2000). Time-resolved fluoroimmunoassay of plasma daidzein and genistein.

Wang, H.-Z., Zhang, Y., Xie, L.-P., Yu, X.-Y., & Zhang, R.-Q. (2002). Effects of genistein and daidzein on the cell growth, cell cycle, and differentiation of human and murine melanoma cells 1.

Wang, J. F., Liu, S. S., Song, Z. Q., Xu, T. C., Liu, C. S., Hou, Y. G., Huang, R., & Wu, S. H. (2020). Naturally Occurring Flavonoids and Isoflavonoids and Their Microbial Transformation: A Review. In *Molecules* (Vol. 25, Issue 21). MDPI. <https://doi.org/10.3390/molecules25215112>

Wang, T., Zhang, F., Zhuang, W., Shu, X., & Wang, Z. (2019). Metabolic variations of flavonoids in leaves of *T. media* and *T. mairei* obtained by UPLC-ESI-MS/MS. *Molecules*, 24(18). <https://doi.org/10.3390/molecules24183323>

Wang, W., Chen, J., Mao, J., Li, H., Wang, M., Zhang, H., Li, H., & Chen, W. (2018). Genistein Ameliorates Non-alcoholic Fatty Liver Disease by Targeting the Thromboxane A2 Pathway. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 66(23), 5853–5859. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.8b01691>

Wang, Y., Li, J. J., & Chen, Y. M. (2018). Biochanin A extirpates the epithelial-mesenchymal transition in a human lung cancer. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 15(3), 2830–2836. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5731>

Références Bibliographiques

Wang, Z., Zhang, Y., Banerjee, S., Li, Y., & Sarkar, F. H. (2006). Inhibition of nuclear factor κ B activity by genistein is mediated via Notch-1 signaling pathway in pancreatic cancer cells. In *International Journal of Cancer* (Vol. 118, Issue 8, pp. 1930–1936). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/ijc.21589>

Wā, A. K., Azebaze, G. A., Nkengfack, A. E., Fomum, Z. T., Meyer, M., Bodo, B., & Van Heerden, F. R. (n.d.). Indicanines B and C, two isoflavonoid derivatives from the root bark of *Erythrina indica* p. www.elsevier.com/locate/phytochem

What is Equol? | Paula's Choice. (n.d.). Retrieved May 20, 2023, from <https://www.paulaschoice.fr/fr/euol/ingredient-euol.html>

Wong, C. C., Botting, N. P., Orfila, C., Al-Maharik, N., & Williamson, G. (2011). Flavonoid conjugates interact with organic anion transporters (OATs) and attenuate cytotoxicity of adefovir mediated by organic anion transporter 1 (OAT1/SLC22A6). *Biochemical Pharmacology*, 81(7), 942–949. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2011.01.004>

Wu, K. C., Hseu, Y. C., Shih, Y. C., Sivakumar, G., Syu, J. T., Chen, G. L., Lu, M. T., & Chu, P. C. (2022). Calycosin, a Common Dietary Isoflavonoid, Suppresses Melanogenesis through the Downregulation of PKA/CREB and p38 MAPK Signaling Pathways. *International Journal of Molecular Sciences*, 23(3). <https://doi.org/10.3390/ijms23031358>

Wu, M. C., Peng, C. F., Chen, I. S., & Tsai, I. L. (2011). Antitubercular chromones and flavonoids from *Pisonia aculeata*. *Journal of Natural Products*, 74(5), 976–982. <https://doi.org/10.1021/np1008575>

Wu, Q., Wang, M., & Simon, J. E. (2003). Determination of isoflavones in red clover and related species by high-performance liquid chromatography combined with ultraviolet and mass spectrometric detection. *Journal of Chromatography A*, 1016(2), 195–209. <https://doi.org/10.1016/j.chroma.2003.08.001>

Xia, Y., Cao, Y., Sun, Y., Hong, X., Tang, Y., Yu, J., Hu, H., Ma, W., Qin, K., & Bao, R. (2021). Calycosin Alleviates Sepsis-Induced Acute Lung Injury via the Inhibition of Mitochondrial ROS-Mediated Inflammasome Activation. *Frontiers in Pharmacology*, 12. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.690549>

Références Bibliographiques

- Xiaoli, L., Naili, W., Sau, W. M., Chen, A. S. C., & Xinsheng, Y. (2006). Four New Isoflavonoids from the Stem Bark of *Erythrina variegata*. In *Notes Fig. 1. Structures of Compounds* (Vol. 54, Issue 4).
- Xue, L. L., Wu, W. S., Ma, X., Pei, H. Y., Tang, M. H., Kuang, S., Cai, X. Y., Wang, L., Li, Y., Zhang, R. J., Hong, F., Peng, A. H., Ye, H. Y., & Chen, L. J. (2020). Modulation of LPS-induced inflammation in RAW264.7 murine cells by novel isoflavonoids from *Millettia pulchra*. *Bioorganic Chemistry*, 97. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2020.103693>
- Yamazaki, T., Nakajima, Y., Niiho, Y., Hosono, T., Kurashige, T., Kinjo, J., & Nohara, T. (1997). Pharmacological studies on *Puerariae flos* III: Protective effects of kakkalide on ethanol-induced lethality and acute hepatic injury in mice. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 49(8), 831–833. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1997.tb06122.x>
- Yan, L. P., Zhuang, Y. L., Chan, S. W., Chen, S. L., & Shi, G. G. (2009). Analysis of the mechanisms underlying the endothelium-dependent antivasoconstriction of puerarin in rat aorta. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 379(6), 587–597. <https://doi.org/10.1007/s00210-008-0388-2>
- Yang, C., Fan, X., & Fan, S. (2018). Effects and mechanism of puerarin on the human retinoblastoma cells. In *Journal of Cellular Biochemistry* (Vol. 119, Issue 6, pp. 4506–4513). Wiley-Liss Inc. <https://doi.org/10.1002/jcb.26565>
- Yang, X., Zhang, H., Wang, J., Zhang, Z., & Li, C. (2015). Puerarin decreases bone loss and collagen destruction in rats with ligature-induced periodontitis. *Journal of Periodontal Research*, 50(6), 748–757. <https://doi.org/10.1111/jre.12261>
- Yang, Y. I., Lee, K. T., Park, H. J., Kim, T. J., Choi, Y. S., Shih, I. M., & Choi, J. H. (2012). Tectorigenin sensitizes paclitaxel-resistant human ovarian cancer cells through downregulation of the Akt and NFκB pathway. *Carcinogenesis*, 33(12), 2488–2498. <https://doi.org/10.1093/carcin/bgs302>
- Yang, Y., Zhao, Y., Ai, X., Cheng, B., & Lu, S. (2014). Formononetin suppresses the proliferation of human non-small cell lung cancer through induction of cell cycle arrest and apoptosis. In *Int J Clin Exp Pathol* (Vol. 7, Issue 12). www.ijcep.com/
- Yazdani, Y., Rad, M. R. S., Taghipour, M., Chenari, N., Ghaderi, A., & Razmkhah, M. (2016). Genistein Suppression Of Matrix Metalloproteinase 2 (Mmp-2) And Vascular Endothelial

Références Bibliographiques

Growth Factor (Vegf) Expression In Mesenchymal Stem Cell Like Cells Isolated From High And Low Grade Gliomas. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 17(12), 5303–5307. <https://doi.org/10.22034/APJCP.2016.17.12.5303>

Ye, G., Tang, Y. H., Xia, G. X., Sun, Z. L., Li, Z. X., & Huang, C. G. (2010). Characterization of anti-Coxsackie virus B3 constituents of Radix Astragali by high-performance liquid chromatography coupled with electrospray ionization tandem mass spectrometry. *Biomedical Chromatography*, 24(11), 1147–1151. <https://doi.org/10.1002/bmc.1400>

Yu, D., Shu, X. O., Li, H., Yang, G., Cai, Q., Xiang, Y. B., Ji, B. T., Franke, A. A., Gao, Y. T., Zheng, W., & Zhang, X. (2015). Dietary isoflavones, urinary isoflavonoids, and risk of ischemic stroke in Women1-3. *American Journal of Clinical Nutrition*, 102(3), 680–686. <https://doi.org/10.3945/ajcn.115.111591>

Yu, E., Song, Y., Gu, S. M., Jo, Y. H., Yeon, S. W., Han, K. J., Lee, M. K., Min, J. K., & Yun, J. (2022). Alpinumisoflavone ameliorates choroidal neovascularisation and fibrosis in age-related macular degeneration in in vitro and in vivo models. *Scientific Reports*, 12(1). <https://doi.org/10.1038/s41598-022-18531-y>

Yu, L., Zhang, Y., Chen, Q., He, Y., Zhou, H., Wan, H., & Yang, J. (2022). Formononetin protects against inflammation associated with cerebral ischemia-reperfusion injury in rats by targeting the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, 149. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.112836>

Yu, O., Shi, J., Hession, A. O., Maxwell, C. A., McGonigle, B., & Odell, J. T. (2003). Metabolic engineering to increase isoflavone biosynthesis in soybean seed. *Phytochemistry*, 63(7), 753–763. [https://doi.org/10.1016/S0031-9422\(03\)00345-5](https://doi.org/10.1016/S0031-9422(03)00345-5)

Yuan, Y., Zong, J., Zhou, H., Bian, Z. Y., Deng, W., Dai, J., Gan, H. W., Yang, Z., Li, H., & Tang, Q. Z. (2014). Puerarin attenuates pressure overload-induced cardiac hypertrophy. *Journal of Cardiology*, 63(1), 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.jjcc.2013.06.008>

Zada, W., VanRyzin, J. W., Perez-Pouchoulen, M., Baglot, S. L., Hill, M. N., Abbas, G., Clark, S. M., Rashid, U., McCarthy, M. M., & Mannan, A. (2022). Fatty acid amide hydrolase inhibition and N-arachidonylethanolamine modulation by isoflavonoids: A novel target for upcoming antidepressants. *Pharmacology Research and Perspectives*, 10(5). <https://doi.org/10.1002/prp2.999>

Références Bibliographiques

- Zeng, H. J., Wang, Y. P., Yang, R., You, J., & Qu, L. B. (2016). Inhibitory effects of daidzein and genistein on trypsin: Insights from spectroscopic and molecular docking studies. *International Journal of Biological Macromolecules*, 89, 336–343. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2016.04.052>
- Zhai, J., Tao, L., Zhang, S., Gao, H., Zhang, Y., Sun, J., Song, Y., & Qu, X. (2020). Calycosin ameliorates doxorubicin-induced cardiotoxicity by suppressing oxidative stress and inflammation via the sirtuin 1–NOD-like receptor protein 3 pathway. *Phytotherapy Research*, 34(3), 649–659. <https://doi.org/10.1002/ptr.6557>
- Zhang, B., Li, W., & Dong, M. (2017). Flavonoids of kudzu root fermented by *Eurotium cristatum* protected rat pheochromocytoma line 12 (PC12) cells against H₂O₂-induced apoptosis. *International Journal of Molecular Sciences*, 18(12). <https://doi.org/10.3390/ijms18122754>
- Zhang, H., Liu, G., Zeng, X., Wu, Y., Yang, C., Mei, L., Wang, Z., & Huang, L. (2015). Fabrication of genistein-loaded biodegradable TPGS-b-PCL nanoparticles for improved therapeutic effects in cervical cancer cells. *International Journal of Nanomedicine*, 10, 2461–2473. <https://doi.org/10.2147/IJN.S78988>
- Zhang, J., Xu, X. J., Xu, W., Huang, J., Zhu, D. Y., & Qiu, X. H. (2015). Rapid Characterization and Identification of Flavonoids in Radix Astragali by Ultra-High-Pressure Liquid Chromatography Coupled with Linear Ion Trap-Orbitrap Mass Spectrometry. *Journal of Chromatographic Science*, 53(6), 945–952. <https://doi.org/10.1093/chromsci/bmu155>
- Zhang, L., Zhang, J., Gong, Y., & Lv, L. (2020). Systematic and experimental investigations of the anti-colorectal cancer mediated by genistein. *BioFactors*, 46(6), 974–982. <https://doi.org/10.1002/biof.1677>
- Zhang, S., Ji, G., & Liu, J. (2006). Reversal of chemical-induced liver fibrosis in Wistar rats by puerarin. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 17(7), 485–491. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2005.09.002>
- Zhang, T., Wu, Z., Du, J., Hu, Y., Liu, L., Yang, F., & Jin, Q. (2012). Anti- Japanese-encephalitis-viral effects of kaempferol and daidzin and their RNA-binding characteristics. *PLoS ONE*, 7(1). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0030259>

Références Bibliographiques

- Zhang, W. G., Liu, X. F., Meng, K. W., & Hu, S. Y. (2014). Puerarin inhibits growth and induces apoptosis in SMMC-7721 hepatocellular carcinoma cells. *Molecular Medicine Reports*, 10(5), 2752–2758. <https://doi.org/10.3892/mmr.2014.2512>
- Zhang, W., Wang, J., Gao, J., Li, H. L., Han, L. H., Lan, Q., Rothman, N., Zheng, W., Shu, X. O., & Xiang, Y. B. (2019). Prediagnostic level of dietary and urinary isoflavonoids in relation to risk of liver cancer in Shanghai China. *Cancer Epidemiology Biomarkers and Prevention*, 28(10), 1712–1719. <https://doi.org/10.1158/1055-9965.EPI-18-1075>
- Zhang, X. L., Cao, X. Y., Lai, R. C., Xie, M. X., & Zeng, W. A. (2019). Puerarin relieves paclitaxel-induced neuropathic pain: The role of NaV1.8 β 1 subunit of sensory neurons. *Frontiers in Pharmacology*, 9(JAN). <https://doi.org/10.3389/fphar.2018.01510>
- Zhang, Y., Li, X. L., Yao, X. S., & Wong, M. S. (2008). Osteogenic activities of genistein derivatives were influenced by the presence of prenyl group at ring A. *Archives of Pharmacal Research*, 31(12), 1534–1539. <https://doi.org/10.1007/s12272-001-2147-5>
- Zhang, Z., Auyeung, K. K. W., Sze, S. C. W., Zhang, S., Yung, K. K. L., & Ko, J. K. S. (2020). The dual roles of calycosin in growth inhibition and metastatic progression during pancreatic cancer development: A “TGF- β paradox.” *Phytomedicine*, 68. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2020.153177>
- Zhao, H., Zhang, Y., Guo, Y., & Shi, S. (2015). Identification of major α -glucosidase inhibitors in Radix Astragali and its human microsomal metabolites using ultrafiltration HPLC-DAD-MSn. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 104, 31–37. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2014.09.029>
- Zheng, C., Wang, L., Han, T., Xin, H., Jiang, Y., Pan, L., Jia, X., & Qin, L. (2016). Pruinosanones A-C, anti-inflammatory isoflavone derivatives from *Caragana pruinosa*. *Scientific Reports*, 6. <https://doi.org/10.1038/srep31743>
- Zheng, Y., Duan, W., Sun, J., Zhao, C., Cheng, Q., Li, C., & Peng, G. (2019). Structural identification and conversion analysis of malonyl isoflavonoid glycosides in *Astragali radix* by HPLC coupled with ESI-Q TOF/MS. *Molecules*, 24(21). <https://doi.org/10.3390/molecules24213929>

Références Bibliographiques

Zheng, Y. Z., Deng, G., Guo, R., Fu, Z. M., & Chen, D. F. (2019). Theoretical insight into the antioxidative activity of isoflavonoid: The effect of the C2=C3 double bond. *Phytochemistry*, 166. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2019.112075>

Zofkova, I., & Blahos, J. (2017). New molecules modulating bone metabolism - New perspectives in the treatment of osteoporosis. In *Physiological Research* (Vol. 66, Issue 3, pp. S341–S347). Czech Academy of Sciences. <https://doi.org/10.33549/physiolres.933720>

Résumé

L'objectif de ce mémoire est de réaliser une synthèse bibliographique des connaissances disponibles sur les isoflavonoïdes, un groupe de composés bioactifs présents dans divers végétaux ainsi que dans certains microorganismes.

Dans un premier temps, il aborde leur structure et classification, leur biosynthèse, leur répartition et localisation, ainsi que les méthodes d'extraction et de purification. Les propriétés physico-chimiques et biologiques des isoflavonoïdes sont également explorées, ainsi que leur métabolisme et leur rôle chez les végétaux et chez l'homme. Le mémoire examine ensuite l'usage et l'utilisation des isoflavonoïdes, en mettant en évidence leurs effets indésirables potentiels et les contre-indications à leur consommation. Il met également en lumière le pouvoir inhibiteur de certains enzymes par les isoflavonoïdes et leur interaction avec certains médicaments.

Dans un deuxième temps, le mémoire explore les nombreuses et variées potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes. Il met en évidence leur potentiel anticancéreux, anti-inflammatoire, antioxydant, antimicrobien, ainsi que leur capacité à aider dans la gestion du diabète. D'autres potentialités thérapeutiques des isoflavonoïdes sont également abordées.

Ce mémoire constitue une revue de la littérature sur les isoflavonoïdes, en couvrant à la fois leur nature chimique, leurs effets biologiques, leur utilisation, leurs effets indésirables potentiels, ainsi que leurs nombreuses potentialités thérapeutiques. Il contribue ainsi à une meilleure compréhension de ces composés et à l'exploration de leurs applications dans le domaine de la santé.

Abstract

The aim of this thesis is to provide a comprehensive literature review of the available knowledge on isoflavonoids, a group of bioactive compounds found in various plants and some microorganisms.

Firstly, it addresses their structure and classification, biosynthesis, distribution and localization, as well as extraction and purification methods. The physicochemical and biological properties of isoflavonoids are also explored, along with their metabolism and roles in plants and humans. The thesis then examines the use and utilization of isoflavonoids, highlighting potential adverse effects and contraindications. It also sheds light on their inhibitory effects on certain enzymes and interactions with specific medications.

Secondly, the thesis explores the numerous and diverse therapeutic potential of isoflavonoids. It highlights their anticancer, anti-inflammatory, antioxidant, antimicrobial properties, as well as their ability to aid in diabetes management. Other therapeutic potentials of isoflavonoids are also discussed.

This thesis is a literature review on isoflavonoids, covering their chemical nature, biological effects, potential adverse effects, utilization, and numerous therapeutic potentials. It contributes to a better understanding of these compounds and the exploration of their applications in the field of health.

ملخص

الهدف من هذه الأطروحة هو البحث عن المعلومات المتاحة حول الايزوفلافونويدات. حيث تعد هذه المركبات نشطة حيويًا نظرًا لتواجدها في مجموعة متنوعة من النباتات. أضفنا إلى بعض الكائنات الحية الدقيقة.

الجزء الأول من هذه الأطروحة يتضمن تركيبها الكيميائي وتصنيفها، عملية تركيبها الحيوي، أماكن توزيعها وتواجدها بالإضافة إلى طرق وتقنيات استخراجها، خواصها الفيزيائية والكيميائية والبيولوجية، أيضًا ودورها في النباتات وعند الإنسان ومن ثم طرق استخدامها واستغلالها مع التركيز على آثارها الجانبية المحتملة وتناقضات استخدامها. كما تسلط الضوء على القدرة التثبيطية للايزوفلافونويدات على بعض الإنزيمات وتفاعلاتها مع بعض الأدوية.

أما جزئها الثاني فيتناول إمكاناتها العلاجية العديدة والمتنوعة خاصة قدرتها المحتملة في مكافحة السرطان والالتهابات والأكسدة والمكروبات. بالإضافة إلى قدرتها على المساعدة في مكافحة مرض السكري. كما يتم أيضًا مناقشة إمكانات علاجية أخرى لها.

تشكل هذه الأطروحة استعراضًا للأدب حول الايزوفلافونويدات حيث تغطي طبيعتها الكيميائية وتأثيراتها البيولوجية ومن ثم استخداماتها واثارها الجانبية المحتملة بالإضافة إلى إمكاناتها العلاجية العديدة والمتنوعة. بحيث تساهم هذه الأطروحة في فهم أفضل لهذه المركبات واستكشاف تطبيقاتها في مجال الصحة.