

UNIVERSITE TOULOUSE III PAUL SABATIER

FACULTE DE SANTE

DEPARTEMENT DES SCIENCES PHARMACEUTIQUES

ANNEE : 2023

THESE 2023 TOU3 2127

THESE

POUR LE DIPLOME D'ETAT DE DOCTEUR EN PHARMACIE

Présentée et soutenue publiquement
par

LACROIX Viviane

POUVOIR ANTIOXYDANT DES POLYPHENOLS :
MECANISMES ET APPLICATIONS

18 décembre 2023

Directeur de thèse : FABRE Nicolas

JURY

Président : FABRE Nicolas
1^{er} assesseur : REYBIER Karine
2^{ème} assesseur : BROUILLET Fabien
3^{ème} assesseur : DELBROUCK Jena

PERSONNEL ENSEIGNANT
du Département des Sciences Pharmaceutiques de la Faculté de santé
au 4 avril 2022

Professeurs Émérites

Mme BARRE A.	Biologie Cellulaire
M. BENOIST H.	Immunologie
M. BERNADOU J.	Chimie Thérapeutique
M. CAMPISTRON G.	Physiologie
Mme NEPVEU F.	Chimie analytique
Mme ROQUES C.	Bactériologie - Virologie
M. ROUGE P.	Biologie Cellulaire
M. SALLES B.	Toxicologie

Professeurs des Universités

Hospitalo-Universitaires

Mme AYYOUB M.	Immunologie
M. CESTAC P.	Pharmacie Clinique
M. CHATELUT E.	Pharmacologie
Mme DE MAS MANSAT V.	Hématologie
M. FAVRE G.	Biochimie
Mme GANDIA P.	Pharmacologie
M. PARINI A.	Physiologie
M. PASQUIER C.	Bactériologie - Virologie
Mme ROUSSIN A.	Pharmacologie
Mme SALLERIN B.	Pharmacie Clinique
M. VALENTIN A.	Parasitologie

Universitaires

Mme BERNARDES-GENISSON V.	Chimie thérapeutique
Mme BOUTET E.	Toxicologie - Sémiologie
Mme COUDERC B.	Biochimie
M. CUSSAC D.	Physiologie
M. FABRE N.	Pharmacognosie
Mme GIROD-FULLANA S.	Pharmacie Galénique
M. GUIARD B.	Pharmacologie
M. LETISSE F.	Chimie pharmaceutique
Mme MULLER-STAU MONT C.	Toxicologie - Sémiologie
Mme REYBIER-VUATTOUX K.	Chimie analytique
M. SEGUI B.	Biologie Cellulaire
Mme SIXOU S.	Biochimie
M. SOUCHARD J-P.	Chimie analytique
Mme TABOULET F.	Droit Pharmaceutique

Maîtres de Conférences des Universités

Hospitalo-Universitaires		Universitaires	
M. DELCOURT N.	Biochimie	Mme ARELLANO C. (*)	Chimie Thérapeutique
Mme JUILLARD-CONDAT B.	Droit Pharmaceutique	Mme AUTHIER H.	Parasitologie
Mme KELLER L.	Biochimie	M. BERGE M. (*)	Bactériologie - Virologie
M. PUISSET F.	Pharmacie Clinique	Mme BON C. (*)	Biophysique
Mme ROUCH L.	Pharmacie Clinique	M. BOUJILA J. (*)	Chimie analytique
Mme ROUZAUD-LABORDE C	Pharmacie Clinique	M. BROUILLET F.	Pharmacie Galénique
Mme SALABERT A.S.	Biophysique	Mme CABOU C.	Physiologie
Mme SERONIE-VIVIEN S (*)	Biochimie	Mme CAZALBOU S. (*)	Pharmacie Galénique
Mme THOMAS F. (*)	Pharmacologie	Mme CHAPUY-REGAUD S. (*)	Bactériologie - Virologie
		Mme COLACIOS C.	Immunologie
		Mme COSTE A. (*)	Parasitologie
		Mme DERA EVE C. (*)	Chimie Thérapeutique
		Mme ECHINARD-DOUIN V.	Physiologie
		Mme EL GARAH F.	Chimie Pharmaceutique
		Mme EL HAGE S.	Chimie Pharmaceutique
		Mme FALLONE F.	Toxicologie
		Mme FERNANDEZ-VIDAL A.	Toxicologie
		Mme GADEA A.	Pharmacognosie
		Mme HALOVA-LAJOIE B.	Chimie Pharmaceutique
		Mme JOUANJUS E.	Pharmacologie
		Mme LAJOIE-MAZENC I.	Biochimie
		Mme LEFEVRE L.	Physiologie
		Mme LE LAMER A-C. (*)	Pharmacognosie
		M. LE NAOUR A.	Toxicologie
		M. LEMARIE A.	Biochimie
		M. MARTI G.	Pharmacognosie
		Mme MONFERRAN S	Biochimie
		M. PILLOUX L.	Microbiologie
		M. SAINTE-MARIE Y.	Physiologie
		M. STIGLIANI J-L.	Chimie Pharmaceutique
		M. SUDOR J. (*)	Chimie Analytique
		Mme TERRISSE A-D.	Hématologie
		Mme TOURRETTE-DIALLO A. (*)	Pharmacie Galénique
		Mme VANSTEELANDT M.	Pharmacognosie
		Mme WHITE-KONING M. (*)	Mathématiques

(*) Titulaire de l'habilitation à diriger des recherches (HDR)

Enseignants non titulaires

Assistants Hospitalo-Universitaires		Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (ATER)	
M. AL SAATI A	Biochimie	Mme AMRANE Dyhia	Chimie Thérapeutique
Mme BAKLOUTI S.	Pharmacologie		
Mme CLARAZ P.	Pharmacie clinique		
Mme CHAGNEAU C.	Microbiologie		
Mme LARGEAUD L	Immunologie		
M. LE LOUEDEC F.	Pharmacologie		
Mme STRUMIA M.	Pharmacie clinique		
Mme TRIBAUDEAU L.	Droit Pharmaceutique		

Remerciements

À Monsieur Nicolas Fabre, je vous remercie pour avoir accepté d'encadrer ma thèse et en présider le jury, pour votre disponibilité et votre temps pour nos échanges pendant ce travail.

Aux membres du jury, Monsieur Nicolas Fabre, Madame Karine Keybier, Monsieur Fabien Brouillet et Madame Jena Delbrouck, je vous remercie pour avoir accepté d'évaluer ma thèse.

À Madame Karine Reybier, je vous remercie pour votre temps que vous m'avez accordé pour échanger au sujet des antioxydants au début de ce travail et pour avoir accepté de participer au jury de ma thèse.

À Monsieur Fabien Brouillet et à Madame Jena Delbrouck, je vous remercie pour votre soutien durant mes années d'études et pour votre présence dans le jury de ma thèse.

À ma famille, à mes parents, à mon frère et à Alexandre, je vous remercie pour tout, pour votre soutien et votre patience au long de mes études et de l'écriture de ma thèse.

À mes amies et mes amis, je vous remercie pour ces années partagées ensemble.

À toutes les pharmaciennes, tous les pharmaciens et leurs équipes avec qui j'ai été en stage ou travaillé pendant mes études, je vous remercie pour tout ce vous m'avez appris.

Je remercie également toutes les personnes qui ont contribué à mon apprentissage pour exercer ce métier.

Table des matières

INTRODUCTION	15
I. LES POLYPHENOLS : DE LEUR SYNTHÈSE A LEURS USAGES TRADITIONNELS EN THÉRAPEUTIQUE HUMAINE	16
A. ORIGINE DES POLYPHENOLS CHEZ LES PLANTES.....	17
1. Voies de synthèses : acide shikimique et polyacétates.....	17
2. Rôles des polyphénols chez les plantes.....	19
B. POLYPHENOLS ET CHAMPIGNONS	21
C. CLASSIFICATION CHIMIQUE DES POLYPHENOLS.....	21
1- Flavonoïdes.....	23
2- Stilbènes	28
3- Tanins	29
4- Lignanes	31
5- Composés phénoliques reliés aux polyphénols : Acides phénoliques	32
6- Autres polyphénols	33
D. PROPRIÉTÉS PHYSICO-CHIMIQUES DES POLYPHENOLS.....	34
1. Propriétés du phénol	34
2. Propriétés des polyphénols.....	35
a. Propriétés réductrices	36
b. Propriétés de complexation	37
c. Glycosylation	38
3. Procédés d'identifications	38
a. Identification par méthodes chromatographiques.....	38
b. Précipitations ou réactions colorées	38
4. Dosages	39
E. BIODISPONIBILITÉ DES POLYPHENOLS.....	39
1. Absorption.....	40
2. Distribution.....	41
3. Métabolisation	41
4. Élimination	42
F. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES DES POLYPHENOLS.....	42
G. TOXICITÉ DES POLYPHENOLS ET ASSIMILÉS	43
1. Toxicologie humaine.....	43
2. Éco-toxicologie	44
II. STRESS OXYDATIF : DES ESPÈCES REACTIVES DE L'OXYGÈNE AUX MÉCANISMES ANTIOXYDANTS.....	45
A. LES ESPÈCES REACTIVES DE L'OXYGÈNE (ERO).....	46
1. Sources d'ERO.....	46
a. Sources endogènes.....	47
b. Sources exogènes	48

2.	<i>Réactivité des ERO</i>	49
3.	<i>Rôles des ERO</i>	51
4.	<i>Toxicité des ERO</i>	52
B.	MECANISMES ANTIOXYDANTS.....	53
1.	<i>Antioxydants endogènes</i>	53
a.	Enzymes.....	53
b.	Non enzymatiques.....	54
c.	Facteurs de transcription.....	54
2.	<i>Antioxydants exogènes</i>	56
C.	PRINCIPE DU STRESS OXYDANT.....	56
D.	STRESS OXYDANT ET VIEILLISSEMENT.....	57
E.	STRESS OXYDANT ET PATHOLOGIES.....	60
1.	<i>Maladies neurodégénératives</i>	60
2.	<i>Cancers</i>	61
3.	<i>Athérosclérose</i>	62
III.	MECANISMES ANTIOXYDANTS DES POLYPHENOLS : THEORIES ET CONTROVERSES	63
A.	MESURER L'ACTIVITE ANTIOXYDANTE.....	63
1.	<i>Méthode chimique : mesure du pouvoir antioxydant par la capacité à piéger les radicaux libres (outil ORAC)</i>	64
2.	<i>Autres méthodes chimiques pour déterminer la capacité à piéger les radicaux libres d'un antioxydant</i> 65	65
3.	<i>Test pour déterminer la chélation d'ions métalliques par un antioxydant</i>	65
4.	<i>Test d'activité antioxydante cellulaire (CAA)</i>	65
5.	<i>Étude de l'action d'un antioxydant sur l'oxydation des LDL</i>	66
6.	<i>Régulation enzymatique d'un antioxydant</i>	67
B.	POLYPHENOLS ANTIOXYDANTS.....	67
1.	<i>Polyphénols antioxydants : piègeur de radicaux libres</i>	67
2.	<i>Rôle antioxydant des polyphénols par complexation</i>	69
3.	<i>Polyphénols antioxydants par régulation de la voie du Nrf2</i>	69
C.	DUALITE DE L'ACTION DES POLYPHENOLS ET CONTROVERSE.....	72
IV.	QUELQUES APPLICATIONS DU POUVOIR ANTIOXYDANT DES POLYPHENOLS	74
A.	IMPACT DE L'ACTION ANTIOXYDANTE DES POLYPHENOLS DANS LA PREVENTION DE CERTAINES PATHOLOGIES.....	74
1.	<i>Prévention des pathologies neurodégénératives</i>	74
2.	<i>Prévention de pathologies cancéreuses</i>	76
3.	<i>Prévention des pathologies coronariennes : athérosclérose</i>	76
4.	<i>Prévention d'autres pathologies</i>	76
B.	NUTRITION : LES POLYPHENOLS SOURCES D'ANTIOXYDANTS DANS L'ALIMENTATION.....	77
1.	<i>Fruits et légumes</i>	79
	Exemples parmi les fruits.....	79

Exemple parmi les légumes : l'artichaut	80
2. <i>Boissons</i>	80
3. <i>Épices</i>	82
4. <i>Condiments</i>	82
5. <i>Champignons</i>	83
C. COMPLEMENTS ALIMENTAIRES A BASE DE POLYPHENOLS	84
D. UTILISATIONS COSMETIQUES DES POLYPHENOLS ANTIOXYDANTS	85
E. POLYPHENOLS ET PHARMACOPEE CHINOISE	86
F. EXEMPLES DE PLANTES MEDICINALES FRANÇAISES RICHES EN POLYPHENOLS : TABLEAU RECAPITULATIF D'USAGES THERAPEUTIQUES DE QUELQUES PLANTES SELON LE CAHIER DE L'AGENCE 1998.....	88
CONCLUSION	94
BIBLIOGRAPHIE	96

Liste des abréviations

AAPH : 2,2'-Azobis (2-méthylpropionamidine) hydrochloride

ABTS^{•+}: 2,2-Azinobis 3-éthylbenzthiazoline-6-sulfonic acid

ADN : Acide désoxyribonucléique

AJR : Apport Journalier de Référence

ANC : Apport Nutritionnel Conseillé

ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

AP-1: Activator protein-1

ARE: Antioxidant response element

ATP: Adenosine triphosphate

AUC : Area-under-curve

BHE: Barrière hémato-encéphalique

CAA: Cellular Antioxidant Activity assays

CCM : Chromatographie sur couche mince

CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer, agence de l'Organisation Mondiale de la Santé

COMT : Catéchol-O-méthyl transférase

COX-1: Cyclo-oxygénase 1

COX-2 : Cyclo-oxygénase 2

Cu : Cuivre

DCFH₂ : Dihydrodichloro-fluorescéine

DDPH: 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl

DJA : Dose journalière admissible

DMPD^{•+}: *N,N*-Dimethyl-*p*-phenylenediamine

EC : Épicatéchine

ECG : Épicatéchine gallate

EFSA: European Food Safety Authority

EGC : Épigallocatechine

EGCG : Épigallocatechine gallate

EGF: Epidermal Growth Factor

EOL : Encyclopedia Of Life

ERO : Espèces réactives de l'oxygène

GPx: Glutathione peroxydases

GSH : Glutathion (réduit)

GSSG : Glutathion oxydé
H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène
HDL: High density lipoprotein
HepG2: Cellules d'hépatocarcinome humain
HO• : Radical hydroxyle
HPLC : Chromatographie liquide haute performance
INPN : Inventaire National du Patrimoine Naturel
INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles
IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry
Keap1: Kelch-like erythroid cell-derived protein CNC homology-associated protein 1
LDL: Low density lipoprotein
MA : Maladie d'Alzheimer
MAPK: Mitogen activated protein kinase
MMPs : Métalloprotéinases matricielles
Mn : Manganèse
NAD(P)H : Nicotinamide-Adénine-Dinucléotide Phosphate Hydrogéné
NFκB: Nuclear factor-κB
Nrf2: Nuclear factor erythroid-2-related factor 2
O₂•- : Radical superoxyde
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
ORAC : Oxygen Radical Antioxidant Capacity
pH: Potentiel hydrogène
PNNS : Plan National Nutritionnel Santé
RI : Rayonnement ionisant
RO•: Radical alkoxyde
RO₂• : Radical peroxyde
SASP : Senescent-associated secreted phenotype
Se : Sélénium
SGLT1: Sodium/glucose co-transporter 1
SIRT1 : Deacetylase sirtuin 1
SNC : Système nerveux central
SOD: Super-oxyde dismutases
TEAC: Trolox Equivalent Antioxidant Capacity
TNFα : Tumor Necrosis Factor α

TOSCA: Total radical scavenging capacity assay
TRAP: Total radical trapping antioxidant parameter
UE: Union Européenne
UHPLC : Chromatographie à ultra-haute performance
USDA : United States Department of Agriculture
UV : Ultraviolet
UV-A : Rayonnement ultra-violet de type A
UV-B : Rayonnement ultra-violet de type B
Zn : Zinc

Liste des tableaux

TABEAU 1 : TABLEAU DES PRINCIPALES CLASSES DE POLYPHENOLS ET COMPOSES PHENOLIQUES	22
TABEAU 2 : LISTE NON EXHAUSTIVE DE PLANTES ISSUES DE LA PHARMACOPEE CHINOISE COMPOSEES DE POLYPHENOLS.....	87
TABEAU 3 : USAGES THERAPEUTIQUES TRADITIONNELS DE QUELQUES PLANTES RECONNUES POUR LEUR CONTENU EN POLYPHENOLS	89

Liste des figures

FIGURE 1 : VOIE DE SYNTHESE SIMPLIFIEE DE L'ACIDE SHIKIMIQUE	18
FIGURE 2 : SQUELETTE DES FLAVONOÏDES (IUPAC 2017).....	23
FIGURE 3 : STRUCTURES DES CLASSES DE FLAVONOÏDES	24
FIGURE 4 : QUERCETOL	24
FIGURE 5 : DIOSMINE.....	25
FIGURE 6 : (-)-EPICATECHINE.....	25
FIGURE 7 : EPIGALLOCATECHINE GALLATE.....	26
FIGURE 8 : CYANIDOL.....	26
FIGURE 9 : NARINGINE	27
FIGURE 10 : RESVERATROL.....	28
FIGURE 11 : RUGOSINE D	30
FIGURE 12 : HAMAMELITANIN OU 2,5-DIGALLATE D'HAMAMELOFURANOSE	30
FIGURE 13 : SESAMINE.....	31
FIGURE 14 : SILYBINE	31
FIGURE 15 : ACIDE CAFEIQUE	32
FIGURE 16 : ACIDE ROSMARINIQUE.....	33
FIGURE 17 : CURCUMINE	33
FIGURE 18 : PHENOL	34
FIGURE 19 : PHENATE	34
FIGURE 20 : RADICAL PHENOXY.....	34
FIGURE 21 : CATECHOL	35
FIGURE 22 : RESORCINOL.....	35
FIGURE 23 : HYDROQUINOL	35
FIGURE 24 : PHLOROGLUCINOL.....	35
FIGURE 25 : HYDROXYQUINOL	35
FIGURE 26 : PYROGALLOL	35
FIGURE 27 : COMPLEXATION DU CUIVRE AVEC UN MOTIF CATECHOL (1)	37
FIGURE 28 : PRODUCTION MITOCHONDRIALE D'ERO	48
FIGURE 29 : SCHEMA PRESENTANT (A) NRF2 LIE A KEAP1 DANS LE CYTOPLASME EN CONDITION PHYSIOLOGIQUE ET (B) EN CONDITION DE STRESS OXYDANT, DES ACTIVATEURS DE NRF2 LE LIBERE DE KEAP1 POUR QU'IL REJOIGNE LE NOYAU ET SE LIE A LA SEQUENCE ARE.....	55
FIGURE 30 : MODULATION DES EVENEMENTS CELLULAIRES PAR LA PRODUCTION AIGUË OU CHRONIQUE D'ERO PAR LA CELLULE,.....	56
FIGURE 31 : DIAGRAMME SCHEMATIQUE DU VIEILLISSEMENT CUTANE INDUIT PAR LES ROS	59
FIGURE 32 : RUTINE	68

FIGURE 33 : COMPLEXE RESVERATROL/Fe ²⁺	69
FIGURE 34 : MECANISME D'ACTIVATION DE NRF2 PAR LE RESVERATROL.....	70
FIGURE 35 : CONSEQUENCES DE L'ACTIVATION DE NRF2 PAR LE RESVERATROL	71
FIGURE 36 : EXEMPLE DE MECANISME PRO-OXYDANT DES POLYPHENOLS (1)(3)	72
FIGURE 37 : THEFLAVINE	81

Introduction

Les polyphénols forment un vaste groupe de molécules et sont réputés antioxydants. Ils sont notamment connus pour être présents dans certains aliments comme les fruits rouges et le vin en Occident ou dans les kakis et le thé en Orient. Pourtant, les polyphénols sont très répandus et font partie de la composition de nombreux aliments.

Les antioxydants issus de l'alimentation sont recommandés dans le Plan National Nutritionnel Santé. Ce terme « antioxydant » est aussi largement utilisé pour décrire les propriétés de nombreux produits alimentaires, compléments alimentaires et cosmétiques. Les antioxydants sont très présents dans le quotidien, cependant leurs rôles sont généralement méconnus.

Que sont les polyphénols ? Comment agissent-ils pour être antioxydants ?

Cette thèse propose une explication du mécanisme d'action des antioxydants tel que les polyphénols et de référencer des sources de polyphénols.

Les polyphénols seront d'abord définis dans leur ensemble pour en saisir leur diversité et pluralité. Seront décrits notamment leurs origines, leurs classifications, leurs propriétés physico-chimiques et leurs usages thérapeutiques traditionnels.

Le stress oxydant sera ensuite défini. Ses implications dans la santé humaine seront expliquées pour comprendre l'utilité des antioxydants.

Puis, seront décrits les mécanismes antioxydants des polyphénols. La dualité du rôle des polyphénols sera abordée afin de présenter les limites de leur pouvoir antioxydant.

Enfin, des applications du rôle antioxydant des polyphénols seront exposées. Leur utilisation présenterait des intérêts dans la prévention de certaines pathologies humaines. Seront cités les apports des polyphénols dans l'alimentation, dans les compléments alimentaires ou encore dans les cosmétiques. Une synthèse réalisée dans le cadre de cette thèse sera proposée quant à l'utilisation de certaines plantes sources de polyphénols issues de la Pharmacopée française et chinoise.

I. Les polyphénols : de leur synthèse à leurs usages traditionnels en thérapie humaine

La première mention du terme polyphénol daterait du XX^{ème} siècle. (1) Cependant, l'utilisation des plantes aux propriétés aujourd'hui attribuées aux polyphénols daterait de l'Antiquité et est référencée dans le premier ouvrage botanique connu écrit par Théophraste, *Recherche sur les plantes* (4^{ème} siècle avant J.C.). (2) Ainsi, depuis l'Antiquité, la propriété de tannage de certains polyphénols qui permet de produire le cuir a largement participé à l'utilisation des plantes qui les contiennent à travers les siècles. C'est aussi *via* l'industrie du cuir que les polyphénols ont été décrits par des chimistes au XX^{ème} siècle. Une première définition structurée date de 1957 (T. White) concernant les tanins, aujourd'hui classés comme une sous-famille des polyphénols. Puis, cette définition a été précisée et globalisée au terme de polyphénol par d'autres chimistes en 1962 (E.C. Bate-Smith et T. Swain). Enfin, dans les années qui ont suivi et avec la contribution d'un cinquième chimiste (E. Haslam), a été établie la définition White-Bate-Smith-Swain-Haslam (WBSSH) suivante à propos des tanins qui sont « les composés phénoliques extraits de plantes qui sont hydrosolubles, présentant une masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 à 4000 Da et possédant 12 à 16 groupes phénoliques sur 5 à 7 cycles aromatiques par 1000 Da; ces molécules sont capables de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et d'autres protéines issues d'une solution ». (1) Depuis, le développement des techniques analytiques et de nouvelles recherches ont permis d'élargir cette définition. En effet, des molécules possédant les mêmes propriétés mais ne comportant pas autant de phénols ont été découvertes et associées aux polyphénols. Aussi, de nouvelles propriétés ont été attribuées aux polyphénols, par exemple la complexation avec d'autres molécules comme les polysaccharides ou encore leur pouvoir antioxydant. Aujourd'hui, il est d'usage de considérer la définition suivante : « le terme polyphénol devrait être utilisé pour définir les métabolites secondaires des plantes issus exclusivement des voies de l'acide shikimique et/ou des polyacétates possédant plus d'un cycle phénolique et dépourvu d'atome d'azote sur sa structure de base » (Quideau et al., 2011). (1) Ainsi, les polyphénols regroupent un grand nombre de molécules qui ont été classées selon leurs structures chimiques et leurs propriétés physico-chimiques. (1,3) Néanmoins, des polyphénols ont été trouvés dans la composition chimique de certains champignons, lichens (groupe à la croisée entre plante et champignon) ou encore cyanobactéries (3), ce qui apporte une certaine limite à cette définition centrée sur les plantes.

A. Origine des polyphénols chez les Plantes

Il est intéressant de se pencher sur la synthèse et l'utilisation des polyphénols, notamment chez les plantes, pour comprendre ensuite l'utilité recherchée par leur consommation chez l'être humain.

1. Voies de synthèses : acide shikimique et polyacétates

Les voies de l'acide shikimique et des polyacétates sont les deux grandes voies permettant la synthèse de cycles aromatiques dans la nature et sont inexistantes dans le règne animal. (4) Ainsi, nombre de molécules issues de ces voies sont dites « essentielles »¹ pour le métabolisme humain notamment et par exemple certains acides aminés. Ainsi, la voie de l'acide shikimique produit les acides aminés essentiels aromatiques tels que la L-phénylalanine, L-tyrosine et L-tryptophane. Cette voie est également à l'origine de la synthèse d'alcaloïdes. (4) Ces deux voies de biosynthèse ne seront pas détaillées ici, seront seulement cités des intermédiaires réactionnels sources de polyphénols.

La voie de l'acide shikimique (Figure 1) est source de phénol simple comme l'acide gallique, précurseur de tanins, et de dérivés cinnamiques, ceux-ci conduisant à la famille des dérivés du phenylpropane ayant une structure en C6-C3 (lignanes, flavonoïdes) ou C6-C2 (stilbènes). (3,4) Cette voie est présente chez les plantes, les micro-organismes et les champignons. (3)

L'acide shikimique est issu du métabolisme des « oses »² dont l'origine est le glucose produit par la photosynthèse chez les plantes. (4)

La voie issue de l'acétate produit des polyacétates – ou béta cétoesters – de longueur variable, ensuite éventuellement cyclisés. Cette voie commence par l'utilisation de l'acétylCoA - lui-même issu de nombreuses origines dont le pyruvate (produit par la glycolyse) - et se termine par la production de diverses structures réparties en trois grands groupes : acides gras, polyacétates aromatiques et polyacétates de type « macrolides ». Ce sont les polyacétates aromatiques qui sont utilisés pour la formation des polyphénols. (4)

Ces deux voies, de l'acide shikimique et des polyacétates, chacune distinctement ou de manière simultanée, sont à l'origine de la pluralité des composés polyphénoliques. (3)

¹ Molécules essentielles : non synthétisées par l'organisme mais issues de l'alimentation

² Famille biochimique des « sucres »

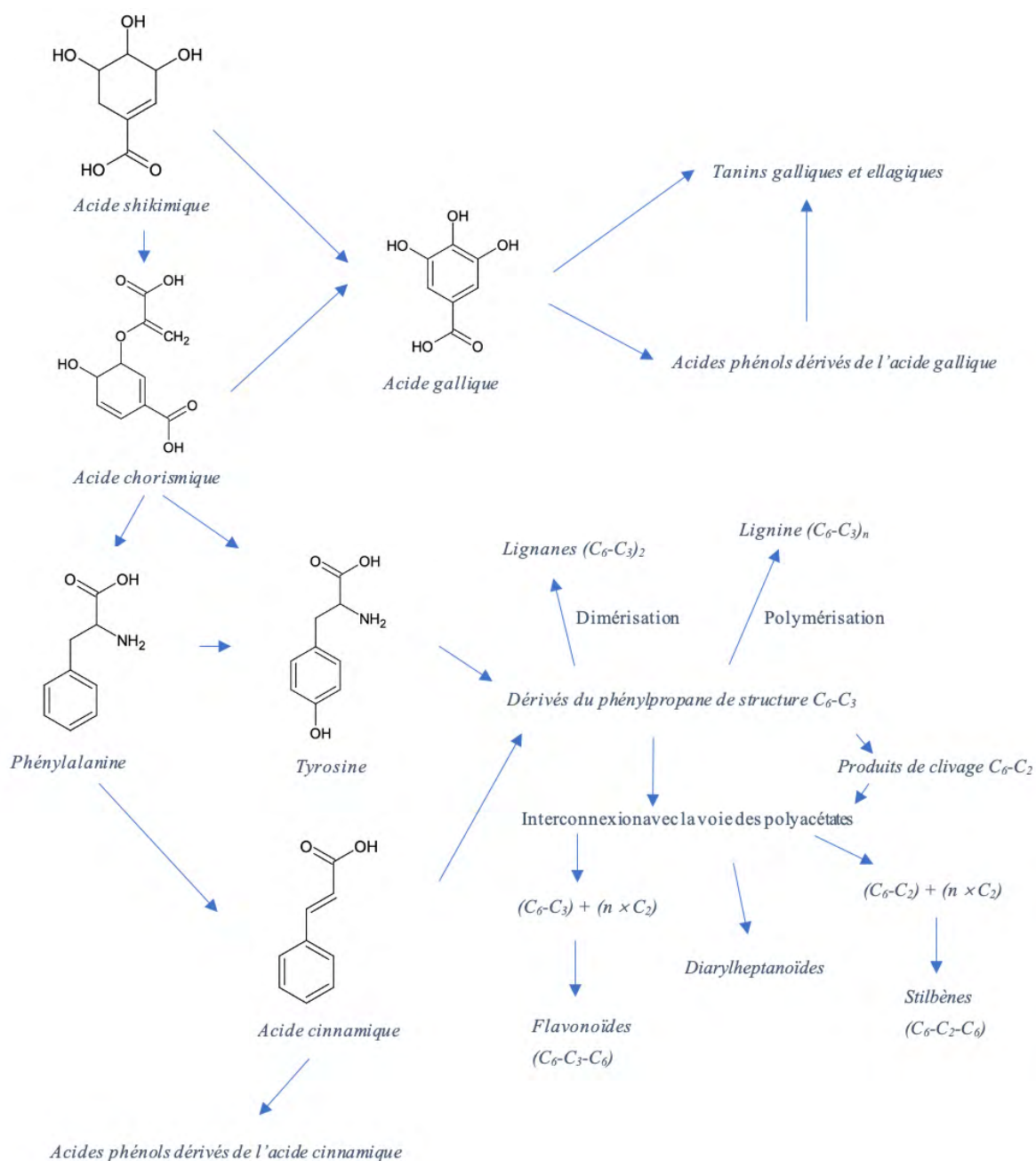


Figure 1 : Voie de synthèse simplifiée de l'acide shikimique

Source à propos de la voie de synthèse : Pharmacognosie, S. B. and al., Elsevier Masson 2020

Issus de ces voies de synthèse, sont produits de nombreux composés phénoliques au sens large dont les polyphénols. Pour rappel, « le terme polyphénol devrait être utilisé pour définir les métabolites secondaires des plantes issus exclusivement des voies de l'acide shikimique et /ou des polyacétates, possédant plus d'un cycle phénolique et dépourvu d'atome d'azote dans leur structure de base » (Quideau et al., 2011). Ci-dessous ne seront traités que les polyphénols répondant à cette définition et certains composés phénoliques simples utilisés comme unités de base à la formation de ces polyphénols.

2. Rôles des polyphénols chez les plantes

Chez les plantes, les polyphénols sont des métabolites secondaires issus des voies de l'acide shikimique et/ou des polyacétates. (4)

Une fois synthétisés, les polyphénols ont plusieurs rôles. Ils permettent la pigmentation de nombreuses fleurs favorisant la pollinisation entomophile³ notamment, les flavonoïdes (du latin *flavus*, jaune) globalement sont à l'origine de couleurs jaunes et les anthocyanes (du grec *ανθος*, fleur et *κυανος*, bleu) des couleurs rouges à bleues en passant par le violet. (3)

Les polyphénols sont stockés dans les vacuoles des cellules foliaires afin de protéger les feuilles du rayonnement ultraviolet (UV). Ils stoppent la cascade du stress oxydant (voir partie II). (3)

La concentration en flavonoïdes augmente d'ailleurs avec l'exposition au soleil pour protéger la plante des agressions dues au rayonnement et à la chaleur. (5) Les flavonoïdes et certains dérivés d'acides cinnamiques participent à l'épaississement de la paroi cellulaire des tissus de la plante lui permettant de mieux résister à la sécheresse. La liaison des flavonoïdes aux phospholipides membranaires leur permet aussi d'éviter une photo-oxydation. (6) Les polyphénols vacuolaires permettent en outre de réduire le peroxyde d'hydrogène et d'éviter son passage dans le cytoplasme en cas d'excès de lumière. Les flavonoïdes sont capables d'interagir avec la signalisation cellulaire et d'ainsi contribuer à des modifications morpho-anatomiques d'une plante soumise à de nombreux stress. (6)

Le rayonnement solaire excessif – par exemple sur le pourtour Méditerranéen - provoque une accumulation de certains polyphénols dans les cellules épidermiques des plantes. La composition phénolique de ces cellules varie alors selon la localisation de la plante (ombre ou plein soleil). La protection des polyphénols varie selon leur capacité d'absorption des UV. La grande majorité est capable de protéger des UV de courte longueur d'onde (UVC), les flavonoïdes sont des protecteurs des rayonnements UVA et UVB, les tanins effectuent une défense sur un large spectre. Le rayonnement UV est aussi à l'origine d'une production d'espèces réactives de l'oxygène (voir ci-dessous) dans la plante pouvant provoquer un stress oxydant. Les polyphénols agissent aussi comme antioxydant par piégeage de radicaux libres et par contrôle de cascades de signalisation permettant de protéger la plante de ce stress. Ainsi, la

³ Pollinisation entomophile : pollinisation réalisée à l'aide des insectes

défense contre le rayonnement solaire par certains polyphénols, notamment le quercétol, est due à leur action comme filtre solaire ou bien comme antioxydant. (6)

Le brunissement des fruits coupés, facilement observable sur les pommes ou les poires par exemple, met en évidence l'action des phénols libérés par la coupure pour lutter contre l'oxydation due au contact de l'oxygène de l'air. (7)

Les polyphénols permettent aussi à la plante de lutter et de résister contre les maladies. Par exemple le resvératrol, appartenant à la sous-famille des stilbènes, est présent dans les grains de raisin (*Vitis vinifera*) et il agit comme antifongique face à *Botrytis cinerea*⁴ ou *Plasmopara viticola*⁵. (5)

Une accumulation d'anthocyanes colorant en rouge les jeunes pousses permet de les protéger des animaux herbivores. En effet, ce concentré d'anthocyanes apporte un fort goût astringent immangeable dans un premier temps. La forte concentration de polyphénol perturbe la digestion par des interactions avec des enzymes digestives pouvant être toxiques en cas de trop grande quantité ingérée. La couleur permet de signaler aux animaux ayant déjà goûté ces jeunes feuilles de ne pas y revenir. (9)

Les polyphénols sont aussi visibles à l'automne car à l'origine de la coloration de certaines feuilles, témoins de la sénescence cellulaire. Par exemple, les anthocyanes sont synthétisés en quantité à l'automne lors de la sénescence des feuilles de certains chênes (*Quercus aliena* Blume), très répandus en Chine, leur donnant une coloration rouge. Cette accumulation d'anthocyanes est due à l'expression accrue des facteurs de transcriptions impliqués dans leur synthèse. (10) La coloration automnale des feuilles vient aussi des caroténoïdes⁶ dont la palette de couleur va aussi du jaune au rouge. (7)

La lignine (voir ci-dessous) est un constituant majoritaire du bois. Elle est à l'origine de la rigidification des parois de vaisseaux, devenant aussi imperméables et inextensibles, et permet ainsi la conduction de la sève brute dans les plantes et le « port dressé » pour les végétaux ligneux. (5,11)

⁴ Pourriture grise : champignon pathogène (*Botrytis cinerea*) des baies de la vigne (8)

⁵ Mildiou : champignon pathogène (*Plasmopara viticola*) des baies vertes de la vigne (8)

⁶ Les caroténoïdes ne sont pas des polyphénols, il s'agit d'une autre famille de molécules : les tétraterpènes.

B. Polyphénols et champignons

Les polyphénols sont aussi présents chez les champignons. (12)

Des flavonoïdes ont notamment été extraits de champignons comestibles courants en France comme *Agaricus bisporus* (champignon de « Paris »), *Boletus edulis* (cèpe de Bordeaux), *Cantharellus cibarius* (girolle), *Craterellus cornucopioides* (trompette des morts), *Pleurotus ostreatus* (pleurote en huître). (12)

Les champignons « de Paris » (*Agaricus bisporus* spp.) brunissent à la coupe par action de la polyphénoloxydase (même enzyme à l'origine du brunissement des fruits comme les pommes), ce qui sous-entend la présence de phénols. (13)

Imleria badia, le Bolet bai, est composé d'acides phénols (acide cinnamique, acide férulique, acide p-coumarique, acide caféique...) et de quercétol. Il présente également une activité antioxydante caractéristique. (14)

C. Classification chimique des polyphénols

Face à leur pluralité, les polyphénols sont classés dans plusieurs familles en fonction de leur origine biosynthétique et de leur structure de base carbonée : flavonoïdes, stilbènes, anthocyanes, tanins, lignanes, ... Une partie sera aussi dédiée aux acides phénoliques qui ne sont pas des polyphénols à proprement parlé mais qui sont des motifs structuraux de base pour la formation de certaines structures polyphénoliques.

De nombreuses classifications des polyphénols existent, le tableau suivant (Tableau 1) est une synthèse et une simplification de celles présentées dans les différentes références consultées, la classification suivante n'est donc pas exhaustive.

Tableau 1 : Tableau des principales classes de polyphénols et composés phénoliques

Classification	Squelette carbonée	Exemples	Origine (exemple)
Acides phénols	C ₆ – C ₁ C ₆ – C ₃	Acide gallique Acide caféique	
Stilbènes	C ₆ – C ₂ – C ₆	Resvératrol	Raisin
Flavonoïdes - Flavonols - Flavones - Flavan-3-ols - Anthocyanidols - Flavanones - Isoflavones Et quelques apparentés : - Chalcones - Aurones - Biflavonoïdes	C ₆ – C ₃ – C ₆	Quercétol Diosméto Catéchols Cyanidol Naringine Génistéine	Thé Citrus Thé Açaï Pamplemousse Soja
Lignanes	(C ₆ – C ₃) ₂	Silymarine	Chardon-Marie (3)
Lignines	(C ₆ – C ₃) _n		<i>Trachéophytes</i> ⁷
Tanins - Tanins condensés - Tanins hydrolysables	(C ₆ – C ₃ – C ₆) _n Esters de sucre et d'acides galliques		

Ce tableau propose un ordre de classification en fonction de la taille du squelette carboné. (3,15,16).

⁷ Division regroupant les plantes dites vasculaires, donc avec des vaisseaux dont la paroi est composée de lignine (3)

1- Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont les polyphénols majoritaires en termes de variabilité structurale (8000 structures en 2011). (1)

Les flavonoïdes sont présents dans la composition de nombreuses plantes et notamment chez les Angiospermes, plantes à fleurs. Ils sont à l'origine de la couleur de fruits et de fleurs. (3,4) Ils sont aussi présents dans les feuilles et le pollen. (5)

C'est une grande famille très diversifiée regroupant des molécules naturelles mais aussi synthétiques et présentant différentes classifications selon les auteurs. La recommandation IUPAC⁸ de 2017 « Nomenclature des flavonoïdes » énonce la définition et convention de leurs structures : elles sont basées sur des dérivés de 1-phenylpropane avec un squelette en quinze carbones (Figure 2) pour la plupart. (17) Les flavonoïdes sont aussi classiquement et simplement répartis dans 12 classes (Figure 3) dont 6 majeures ayant pour caractéristique une structure de base de type (C6-C3-C6). (16)

Ils sont majoritairement sous forme d'hétérosides (ou glycosides), c'est-à-dire des composés formés de la liaison d'un à plusieurs sucres à une ou plusieurs molécules non osidiques dite « aglycone ». La partie phénolique compose l'aglycone de ces hétérosides et les sucres simples utilisés pour les former sont très variés : glucose, rhamnose, etc. C'est sous cette forme hétérosidique que les flavonoïdes s'accumulent dans les vacuoles des cellules foliaires ou dans les cellules épidermiques des fleurs. (15)

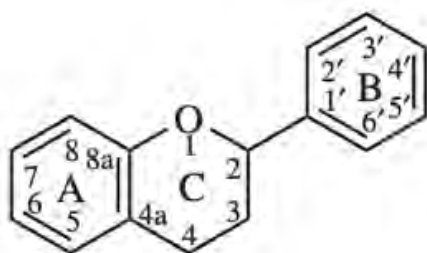


Figure 2 : *Squelette des flavonoïdes (IUPAC 2017)*

⁸ IUPAC : International Union of Pure and Applied Chemistry, référence internationale notamment pour la nomenclature en chimie

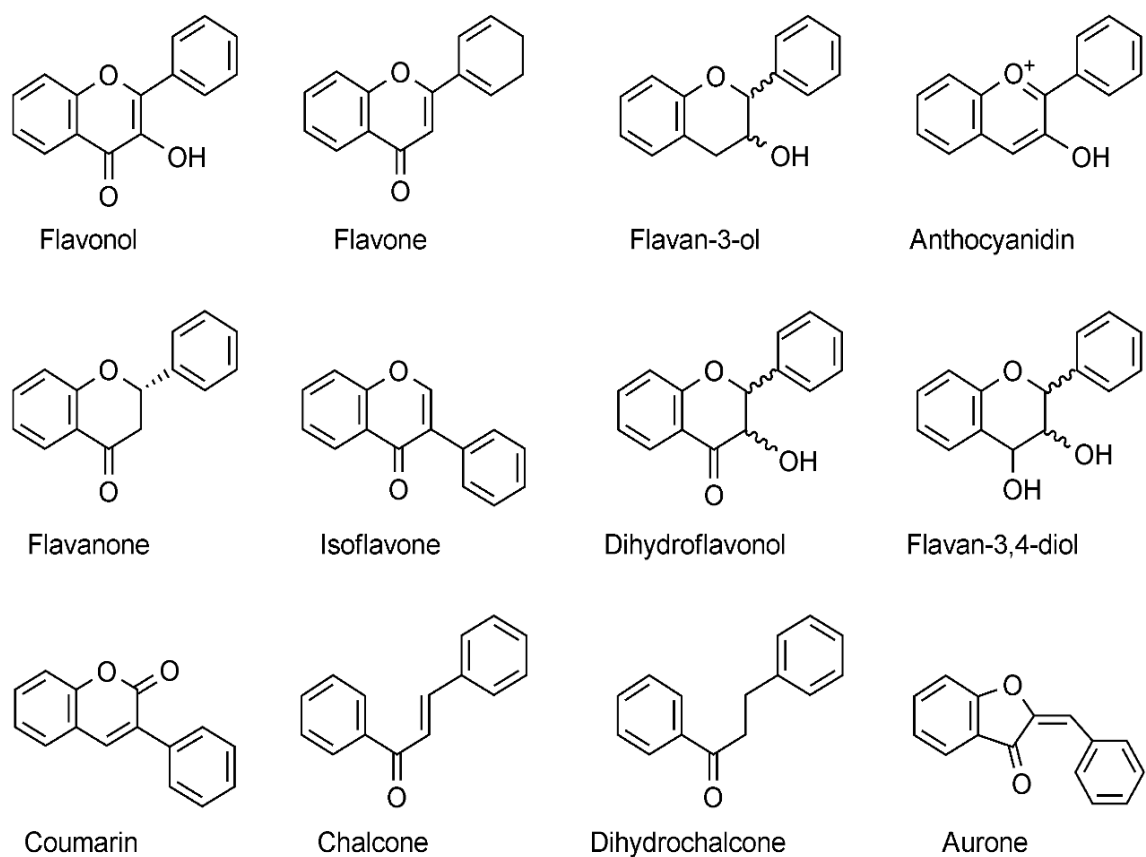


Figure 3 : Structures des classes de flavonoïdes

(Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health; A.Crozier and al., 2009)

Les **flavonols** sont les plus répandus des flavonoïdes (3400 structures connues en 2015 (3)). Ils sont présents uniquement chez les plantes à l'exception des algues. Le quercétol (Figure 4) et le kaempférol sont parmi les plus connus et le plus souvent trouvés sous forme d'hétérosides. (16) La quercétine et d'autres hétérosides du quercétol sont trouvés notamment dans le thé (*Camellia sinensis* (L.) Kuntze) ou encore dans l'oignon (*Allium cepa* L.) ou la prêle (*Equisetum arvense* L.). (3)

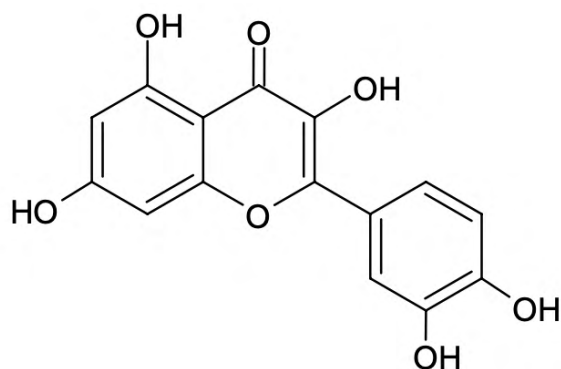


Figure 4 : Quercétol

Les **flavones**, dont 1100 structures étaient connues en 2015, sont présents quasi-universellement. Par exemple la diosmine (Figure 5) est un hétéroside de flavone (diosmétol et rutinose) largement connu pour ses propriétés veinotoniques et vasculoprotectrices, obtenu du péricarpe de *Citrus spp.*. (3)

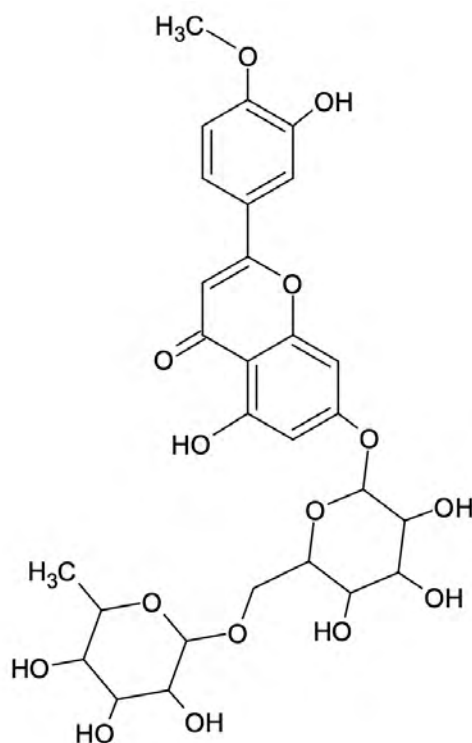


Figure 5 : *Diosmine*

Parmi les **flavan-3-ols**, les catéchines sont des hétérosides de catéchols : (+) et (-) épicatechine ou EC (Figure 6), épigallocatechine ou EGC, épicatechine gallate ou ECG et épigallocatechine gallate ou EGCG (le plus actif ; Figure 7). Elles sont notamment présentes dans le thé *Camellia sinensis*, formant 18 à 30% du poids sec de ses feuilles. (3) Le nom de l'hétéroside est souvent utilisé en synonyme pour la partie aglycone seule, par exemple les catéchines représentent à la fois les hétérosides de catéchols et leurs différentes parties aglycones.

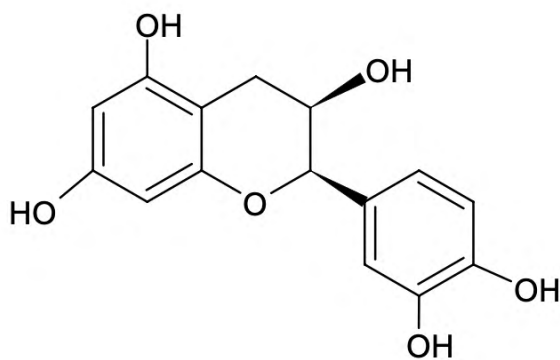


Figure 6 : *(-)-Epicatechine*

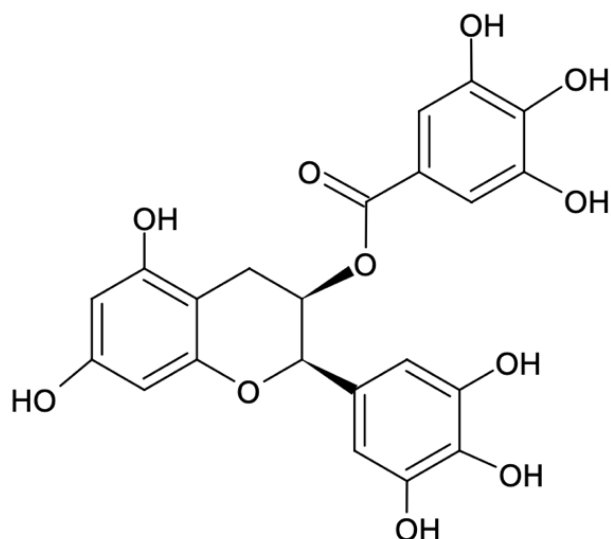


Figure 7 : *Epigallocatechine gallate*

Les **anthocyanidols** sont très fréquents dans les plantes à fleurs et caractéristiques par les couleurs rouge, violette ou bleue qu'ils prêtent à de nombreuses fleurs, fruits ou autres parties de la plante. Seules quelques exceptions possèdent ces couleurs sans posséder d'anthocyanes, il s'agit de bétalaïnes pour la plupart dont la structure possède un atome d'azote sans être un alcaloïde (exemple : racine de betterave). Les fruits rouges sont la principale source alimentaire d'anthocyanidols. Les génines (partie phénolique ici) parmi les plus trouvées sont les cyanidol (Figure 8), pélargonidol, péonidol, delphinidol et pétudinol. (3,15,16,18) Ils sont parfois classés à part des flavonoïdes. Ils possèdent une structure de base particulière de type cation flavyllium (Figure 8). (5) Les anthocyanidols sont présents dans le végétal sous formes d'hétérosides comme c'est le cas par exemple dans les myrtilles. (19)

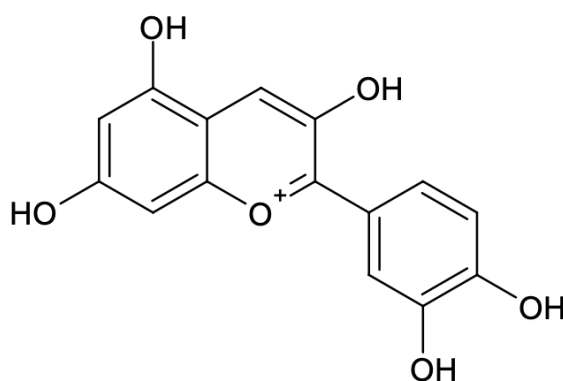


Figure 8 : *Cyanidol*

Les **flavanones** sont présentes en grandes concentrations dans les péricarpes de fruits de *Citrus spp.* (Rutaceae) sous forme d'hétéroside : hespéridine (orange douce, *Citrus sinensis* L.), néo-hespéridine (orange amère, *Citrus aurantiacum* L. *spp. aurantium*) ou naringine (orange amère et pamplemousse *Citrus maxima* Merr.) (Figure 9). (3,16)

La naringine est un puissant inhibiteur du cytochrome P450 3A4⁹ qui est à l'origine de la métabolisation de nombreux médicaments, son inhibition peut provoquer une surdose médicamenteuse en cas de prise concomitante. (22)

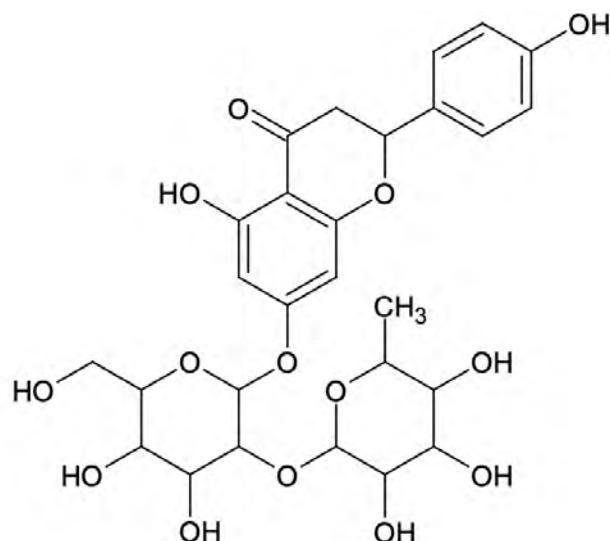


Figure 9 : Naringine

Enfin, les **isoflavones** sont quasi-exclusivement trouvés chez les espèces de la famille des Fabaceae. Les isoflavones sont le plus souvent libres contrairement à la majorité des autres flavonoïdes. La plus grande concentration d'isoflavone (génistéine, daidzéine, glycytéine) est retrouvée dans le soja (*Glycine max* (L.) Merr.) au niveau des feuilles et des graines. Les isoflavones possèdent une structure isostère avec celle de l'estradiol et sont parfois nommées phytoestrogènes en raison de leur capacité à se lier aux récepteurs estrogéniques. Elles sont donc présentes dans le soja mais aussi dans le trèfle rouge (*Trifolium pratense* L.), la luzerne (*Medicago sativa* L.) ou les fèves, les haricots verts ou encore la racine de kudzu (*Pueraria lobata* (Willd.) Ohwi.). (3,16,19)

⁹ Les cytochromes P450 sont des mono-oxydases localisées à la face interne du réticulum endoplasmique responsables de la phase I de la détoxification cellulaire. (20) Les cytochromes participent aussi à la phase I de détoxification chez les plantes. (21)

2- Stilbènes

Issus des voies métaboliques des polyacétates et de l'acide shikimique, les stilbènes - parfois nommés poly-hydroxystilbènes - possèdent une structure en $C_6 - C_2 - C_6$. (1) Ils sont retrouvés sous forme d'hétéroside mais aussi libre ou formant des oligomères. (3)

Le stilbène le plus connu est le resvératrol (Figure 10). Il représente la plus grande source alimentaire de stilbène. Le resvératrol est une phytoalexine, substance produite par les plantes dans le but de se défendre contre les maladies, agressions et stress divers. (16) Le resvératrol est par exemple sécrété par les baies de raisins comme protection contre des pathogènes. (5) Il est très connu pour ses propriétés antioxydantes et sa capacité à retarder, voire inhiber, l'apparition de pathologies cardiovasculaires chez l'être humain. D'autres plantes que la vigne (*Vitis vinifera* L.) en produisent : cacahuète (*Arachis hypogaea* L.), chou rouge (*Brassica oleracea* L.), pistache (*Pistacia vera* L.), renouée du Japon (*Polygonum cuspidatum*), ... (16)

Le resvératrol est à l'origine de nombreux composés issus de sa dimérisation et oligomérisation, parmi les plus connus se trouvent l' α -viniférine et l' ϵ -viniférine. Les dimères et oligomères de resvératrol, bien que caractéristiques des Vitaceae, sont présents dans de nombreuses autres familles (Apiaceae, Cyperaceae, Fabaceae, ...). (3)

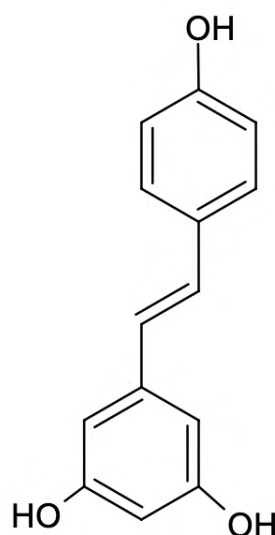


Figure 10 : *Resvératrol*

3- Tanins

Les deux écritures « tannin » et « tanin » sont utilisées. Comme vu en introduction de partie, les tanins ont été les premiers polyphénols décrits notamment pour leur propriété de tannage, permettant de produire du cuir (imputrescible, imperméable, résistant à la chaleur et à l'abrasion) à partir de la peau. Les tanins utilisés dans ce but étaient tout d'abord ceux issus de galles du chêne (*Quercus robur* L.) ou du châtaigner (*Castanea sativa* L.) puis du quebracho (*Schinopsis spp.*), un arbre venant d'Amérique du Sud dont le cœur du tronc a une couleur rouge caractéristique. La première utilisation des tanins provenant des galles de chêne leur vaudrait d'ailleurs leur nom issu de « tan » signifiant écorce du chêne en gaulois. Les galles des arbres sont des excroissances riches en tanins hydrolysables (voir ci-dessous) produites par l'arbre pour se défendre en réponse et suite à la ponte de certains insectes. Le « tanin officinal » (9^{ème} édition de la Pharmacopée française) est composé de ces tanins hydrolysables des galles du chêne *Quercus infectoria* G. Olivier et était utilisé comme « astringent par voie externe (brûlures, dermatites) et hémostatique ». La propriété de tannage des tanins est due à leur capacité à complexer et précipiter les protéines dont le collagène. Les tanins agissent d'abord par interactions hydrophobes et liaisons hydrogènes avant de créer les liaisons covalentes irréversibles par oxydations des phénols en quinones. Seuls certains tanins peuvent former ces complexes avec le collagène, ceux-ci possèdent une taille adéquate pour former des liaisons avec le collagène. (1,3)

La notion d'astringence a aussi été décrite avec les tanins et leur capacité à précipiter les protéines dont les glycoprotéines de la salive laissant une sensation d'âpreté en bouche lorsqu'un aliment riche en tanin est ingéré. Cette âpreté est dû à l'absence transitoire de salive sur la muqueuse buccale. (3,9)

De nos jours, les tanins sont classés en deux groupes : tanins dit hydrolysables et tanins condensés. Les tanins hydrolysables sont composés d'un sucre (glucose majoritairement) sur lequel sont estérifiés de nombreux acides phénoliques (acides galliques pour les gallotanins ou tanins galliques ; dérivés de l'acide hexahydroxydiphénique pour les ellagitanins ou tanins ellagiques). Les roses *Rosa gallica* L. et *Rosa centifolia* L. possèdent des tanins hydrolysables notamment les rugosines (Figure 11), les feuilles d'hamamélis (*Hamamelis virginiana* L.) contiennent de l'hamaméltanin (Figure 12) qui est aussi un tanin hydrolysable. Les tanins condensés sont des polymères composés d'unités de flavan-3-ols. Ils sont aussi nommés proanthocyanidols car ils sont à l'origine d'anthocyanidols après dépolymérisation par traitement à la chaleur et en milieu acide. L'écorce des chênes pédonculés *Quercus robur* L. et sessiles *Quercus petraea* présentent à la fois des tanins hydrolysables et condensés. (3) Les

ellagitanins présents dans les vins ayant vieilli en fûts de chêne participent à la couleur pourpre du vin et son goût astringent. (1)

Une troisième classe, un peu à part, est celle des phlorotannins, oligomères de phloroglucinol, ceux-ci sont uniquement présents dans les Algues brunes. (3)

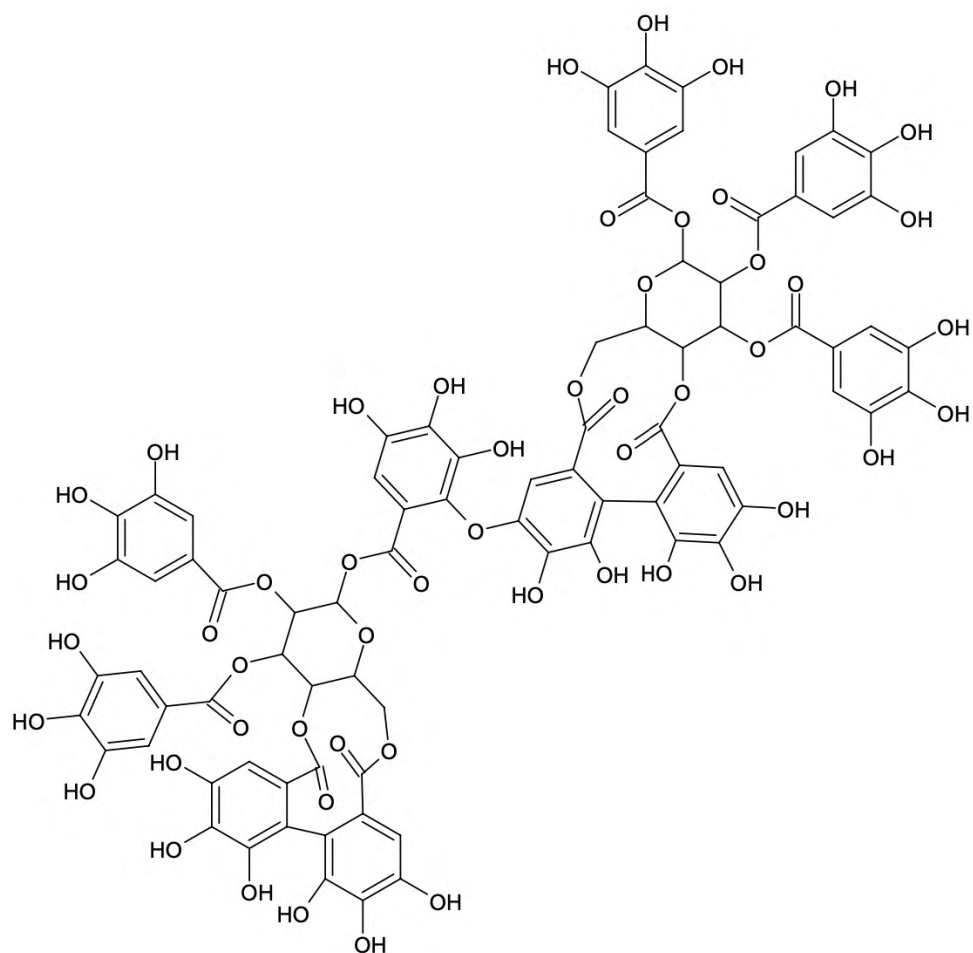


Figure 11 : Rugosine D

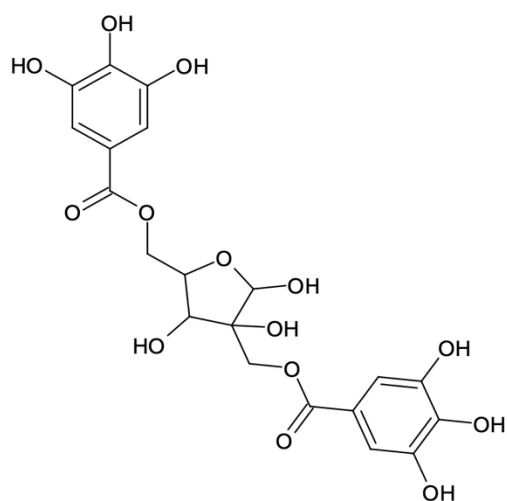


Figure 12 : Hamaméltanin ou 2,5-digallate d'hamamélofuranose

4- Lignanes

Les lignanes forment une vaste famille de plus de 3000 composés, très diversifiés ils sont subdivisés en de nombreuses classes avec une grande variété structurale. Ils sont synthétisés à partir de la dimérisation d'unités en C₆-C₃ appelés monolignols. Cette étape fondamentale est à l'origine de nombreux intermédiaires qui réagissent pour former de nombreuses structures (cyclisation, ...). Par exemple, le sésame (*Sesamum indicum* L.) possède des lignanes dits diarylfuranofuraniques : sésamoline et sésamine (Figure 13) dont la structure ne répond pas à la définition proposée en introduction (absence de groupement phénol) ; l'huile de sésame est utilisée pour ses vertus antioxydantes (voir partie IV). (3)

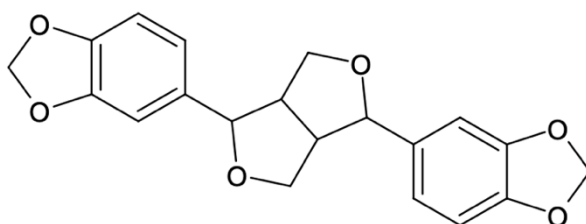


Figure 13 : *Sésamine*

La (ou les) lignine(s) est un cas particulier car c'est un long polymère d'unités en C₆-C₃. La lignine est indispensable à tous les végétaux de la division des Trachéophytes (ou plante à vaisseaux), en effet la lignine est le composant des vaisseaux du xylème permettant la montée de la sève. (3)

Le Chardon-Marie (*Silybum marianum* L., Asteraceae) présente dans ses fruits (akènes) de la silymarine qui est un mélange de composés apparentés aux lignanes (flavonolignane), la silybine en est le constituant majoritaire (Figure 14). (3) La silymarine peut être utilisée comme antidote dans les intoxications à l'Amanite phalloïde (LEGALON-SIL®).(23) Elle possède aussi des vertus antioxydantes et est « traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique » (cahier de l'Agence 1998). (3)

Le Chardon Marie, composé de silybine, serait inhibiteur *in vitro* de certains cytochromes (notamment CYP 3A4, 2C9) mais aucune étude ne le démontre *in vivo*.(3)

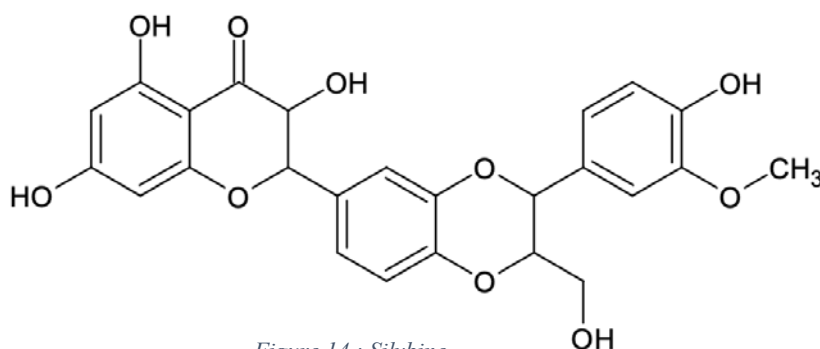


Figure 14 : *Silybine*

5- Composés phénoliques reliés aux polyphénols : Acides phénoliques

Les acides phénoliques, ou acides phénols, ne sont pas à proprement parler des polyphénols lorsqu'ils sont libres, il s'agit de phénols simples. Cependant, ils sont quasiment systématiquement estérifiés entre eux ou par exemple à des hydroxyles de flavonoïdes ce qui fait d'eux des unités phénoliques qui constituent les polyphénols *stricto sensu*. (15)

Les acides phénoliques peuvent dériver soit de l'acide benzoïque¹⁰ soit de l'acide cinnamique, lui-même dérivé de l'acide shikimique vu ci-dessus.

Les acides phénols possèdent des structures de type C6-C1, C6-C2 ou C6-C3.(3)

L'acide gallique, précurseur de tanins hydrolysables, est un acide-phénol en C6-C1, dérivés de l'acide benzoïque. (3)

Les acides-phénols en C6-C3, dérivés de l'acide cinnamique (Figure 1), regroupent par exemple :

- l'acide caféique (Figure 15), dont la répartition est ubiquitaire chez les végétaux, est rarement trouvé libre (15) ;
- l'acide férulique, très largement distribué et rarement libre, il est souvent estérifié aux polysaccharides et aux lignines des parois cellulaires. (3)

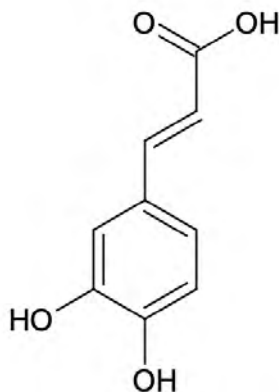


Figure 15 : Acide caféique

¹⁰ L'acide benzoïque est aussi un précurseur d'acide phénol tel que l'acide salicylique, celui-ci n'est pas un précurseur de polyphénols.

Les acides-phénols dérivés de l'acide cinnamique sont souvent estérifiés : l'acide rosmarinique (Figure 16), présent dans l'artichaut, est l'estérification de deux acides caféïques ; des esters de l'acide quinique comme l'acide chlorogénique ou acide 5-caféoyl-quinique ; la cynarine ou acide 1,3-dicaféylquinique, sont aussi présents dans la feuille d'artichaut. (3)

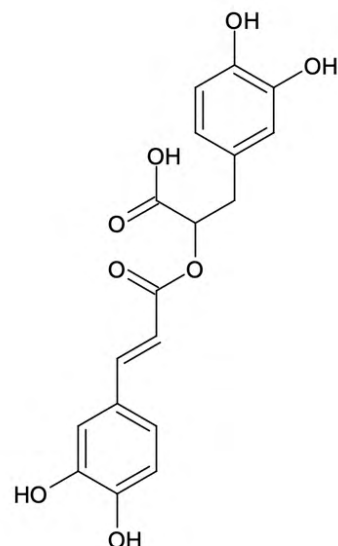


Figure 16 : Acide rosmarinique

6- Autres polyphénols

Les diaryl-heptanoïdes sont des dérivés quasi restreints à la famille des Zingiberaceae (Curcuma, Gingembre, ...). La curcumine (diféruoylheptanoïde), issue du rhizome de *Curcuma longa* L., de la famille des curcuminoïdes, est synthétisée à partir de l'acide férulique. Sa teneur varie en fonction du lieu de culture. La curcumine (Figure 17) possède de nombreuses propriétés dont antioxydante et donc de prévention pour les pathologies neurodégénératives, cancéreuses, ... (voir Partie IV.1.A). La biodisponibilité est très faible, elle est améliorée par des techniques de formulation (liposome, ...) ou par l'ajout de pipérine du poivre qui bloque la métabolisation hépatique de la curcumine. (3)

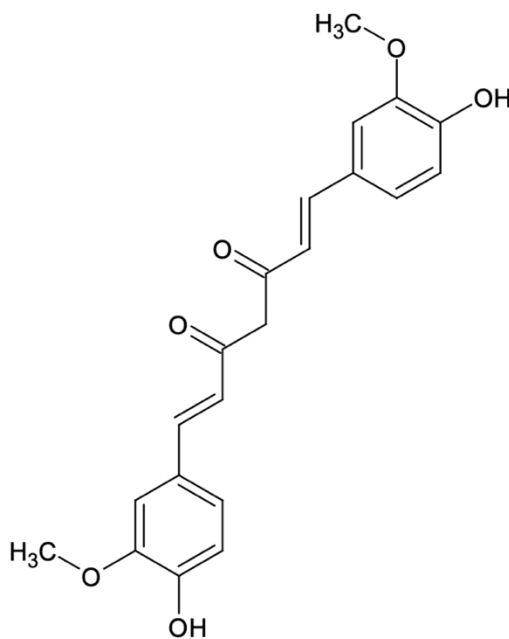


Figure 17 : Curcumine

D. Propriétés physico-chimiques des polyphénols

La définition White-Bate-Smith-Swain-Haslam (WBSSH) met en lumière quelques propriétés de certains polyphénols : les tanins sont des « composés phénoliques extraits de plantes qui sont hydrosolubles, (...) ; ces molécules sont capables de précipiter les alcaloïdes, la gélatine et d'autres protéines issues d'une solution ». (1)

1. Propriétés du phénol

Un phénol (Figure 18) est constitué d'un cycle benzénique dont l'un des six carbones porte un groupement hydroxyle (OH), le phénol est le nom d'usage de l'hydroxybenzène. La fonction phénol a un caractère acide, c'est-à-dire la capacité de libérer facilement un ion H^+ par rupture hétérolytique et former l'ion phénate (Figure 19) stabilisé par mésomérie. Le phénol peut aussi subir une rupture homolytique et former le radical phénoxy (Figure 20). Les formes mésomères de l'ion phénate présentent des charges négatives sur les carbones en *ortho* ou en *para* de la fonction hydroxyle, ce qui rend ces sites plus favorables aux attaques électrophiles et sont à l'origine des substitutions électrophiles régiosélectives. Seul le phénol sous forme ionisée est soluble dans l'eau. Il est aussi capable de se complexer avec des métaux. (3,5,24) Les phénols sont également solubles dans les solvants organiques polaires (méthanol, acétone, ...). (3)

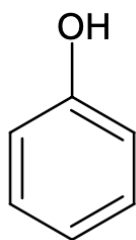


Figure 18 : Phénol

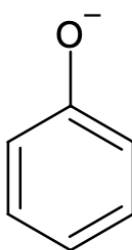


Figure 19 : Phénate

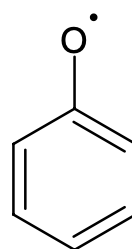


Figure 20 : Radical phénoxy

Les benzènes possédant deux fonctions hydroxyles sont des diphénols. Il s'agit selon les positions des hydroxyles : du catéchol (deuxième hydroxyle en position *ortho* ; Figure 21), résorcinol (deuxième hydroxyle en position *meta* ; Figure 22) et hydroquinol (deuxième hydroxyle en position *para* ; Figure 23). Les diphénols sont hydrosolubles. Le catéchol peut présenter des liaisons hydrogènes intramoléculaires tandis que les résorcinol et l'hydroquinol peuvent s'associer *via* des liaisons hydrogènes intermoléculaires. Le deuxième hydroxyle confère aux diphénols un caractère réducteur. (5,24)

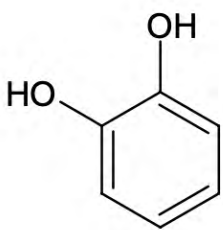


Figure 21 : Catéchol

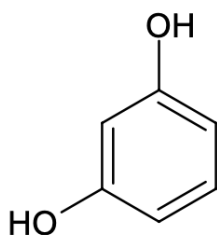


Figure 22 : Résorcinol

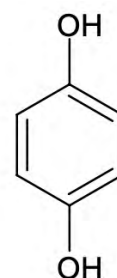


Figure 23 : Hydroquinol

L'hydroquinol, s'oxydant aisément en hydroquinone, est un inhibiteur de la production de mélanine utilisé en cosmétique (crème éclaircissante). Il est libéré par hydrolyse de l'arbutoside présent dans la busserole (*Arctostaphylos uva-ursi* (L.) Spreng.) ou encore la saxifrage de Sibérie (*Bergenia crassifolia* (L.) Fritsch). (3) L'hydroquinone est aussi un antioxydant à usage notamment industriel, il est classé parmi les toxiques et est référencé par l'INRS¹¹. (25)

Une troisième fonction hydroxyle est possible sur le benzène formant respectivement le phloroglucinol¹² (Figure 24), l'hydroxyquinol (Figure 25) et pyrogallol (Figure 26).

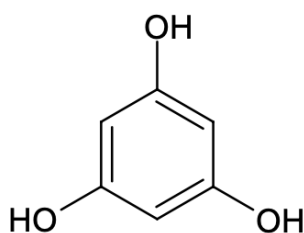


Figure 24 : Phloroglucinol

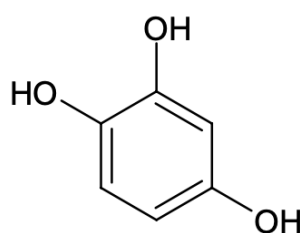


Figure 25 : Hydroxyquinol

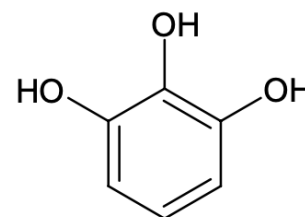


Figure 26 : Pyrogallol

2. Propriétés des polyphénols

Les polyphénols représentant un vaste groupe de molécules, leurs propriétés physico-chimiques peuvent varier.

Selon la définition WBSSH, les tanins sont hydrosolubles. (1) Certains polyphénols, par exemple la curcumine, sont hydrophobes. (27) Les flavonoïdes sous forme libre (ou génine) sont solubles dans les solvants organiques apolaires. Les formes hétérosidiques de ces composés phénoliques sont généralement solubles dans l'eau et dans l'alcool, cependant

¹¹ INRS : Institut National de Recherche et de Sécurité pour la prévention des accidents du travail et des maladies professionnelles

¹² Phloroglucinol : utilisé comme antispasmodique dont le nom princeps est le Spasfon®(26)

certaines sont faiblement hydrosolubles (par exemple le rutoside ou rutine, hétéroside de quercétol). Les flavonoïdes sont instables et facilement oxydables (particulièrement en milieu alcalin). Leur stabilité varie en fonction de leur formule chimique (nombre d'hydroxyles, ...).

(3)

Les polyphénols possèdent un caractère acide avec une forte capacité de donneur d'H⁺. (5)

Les polyphénols ont en commun deux grandes propriétés : réductrices et de complexation.

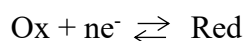
Ces propriétés sont indispensables à leur rôle d'antioxydant, elles sont définies ici et détaillées ci-après dans la partie III. Mécanisme antioxydant des polyphénols.

a. Propriétés réductrices

Les polyphénols sont des réducteurs¹³ forts. Ils sont notés par l'abréviation ArOH et ArO• pour la forme réduite. (5)

Les couples redox ArO•/ArOH présentent donc de faibles potentiels standard d'électrode¹⁴ et réagissent rapidement avec les espèces réactives de l'oxygène (ERO). À noter aussi que la valeur du potentiel du couple d'oxydoréduction peut diminuer lorsque le pH augmente. Les polyphénols peuvent donc être soumis à une oxydation ou à l'autoxydation. La propriété réductrice des polyphénols est essentielle à leur action antioxydante (voir partie III.B.).(5)

Pour rappel, un couple d'oxydoréduction peut être représenté de la manière suivante :



avec Ox la molécule oxydée, n⁻ le nombre d'électron échangés et Red cette même molécule réduite. (28)

Les réactions d'oxydoréduction s'établissent entre deux couples redox A et B *via* deux demi équations et une équation bilan : $\text{Ox}_A + \text{Red}_B \rightleftharpoons \text{Ox}_B + \text{Red}_A$, avec le potentiel standard du couple A supérieur au couple B et ainsi la réaction entre l'oxydant le plus fort et le réducteur le plus fort. (20,28)

Le potentiel standard du couple ArO•/ArOH est variable selon les polyphénols en question, par exemple il est de 0,33V pour le quercétol ou de 0,65 pour le resvératrol. (3)

¹³ Un réducteur provoque une réaction de réduction, c'est-à-dire qu'il est capable de « céder à une autre espèce un ou plusieurs électron(s) » (28)

¹⁴ Le potentiel standard d'électrode (en V, volt) : mesure attribuée à un couple redox (composé d'un oxydant et d'un réducteur) par rapport à la référence H⁺/H₂ (potentiel standard nul), cette mesure permet de prévoir la réactivité entre certaines espèces chimiques dans des réactions d'oxydoréduction (3,20,28)

b. Propriétés de complexation

Les polyphénols présentant des groupements catéchols, c'est-à-dire dihydroxy en *ortho*, sont efficaces pour complexer les ions métalliques, favorisant leur rôle antioxydant (voir ci-dessous). (6)

Les polyphénols présentant deux groupements C=O et OH coplanaires et proches sont capables de former des chélates avec certains cations (par exemple Al^{3+} , Fe^{3+} , Cu^{2+}). La complexation se réalise par le remplacement d'un ou deux protons des groupes hydroxyles du polyphénol par le cation (Figure 27), elle ne peut avoir lieu qu'en milieu faiblement acide. Par exemple le quercétol forme un complexe stable à pH=4 avec le Fe^{3+} . Cette complexation métallique a différentes conséquences comme l'expression de couleurs par effet bathochrome et la propriété antioxydante indirecte des polyphénols notamment en formant des complexes stables avec Fe^{3+} et Cu^{2+} empêchant la réaction de Fenton (voir partie III). (5)

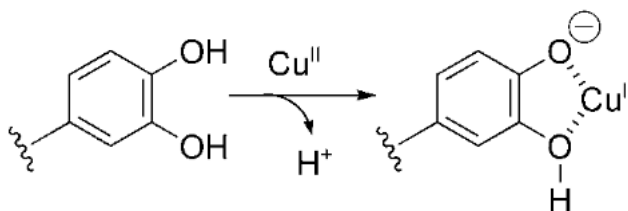


Figure 27 : Complexation du Cuivre avec un motif catéchol (1)

Les groupements phénols permettent aux polyphénols de se complexer avec les protéines à partir d'un certain poids moléculaire. Les polyphénols sont ainsi capables d'inhiber des enzymes *in vivo*. (5) Les protéines salivaires présentent des résidus proline qui interagissent facilement avec les polyphénols et dont les complexes formés peuvent précipiter de manière réversible. Cet effet, à l'origine du phénomène d'astringence, peut être une qualité gustative recherchée pour certains thés ou vins. (1,5) Les tanins interagissent avec les protéines *via* des liaisons hydrogènes et des interactions hydrophobes. Le complexe tanin/protéine peut précipiter. La précipitation est réversible dans la plupart des cas. (5)

Un troisième type de complexation est réalisé entre plusieurs polyphénols de types anthocyanidols. Cela permet une stabilisation du cation anthocyanidol (cation flavyllium) évitant ainsi qu'il ne s'ouvre et provoque une perte de la couleur. On parle ainsi de co-pigmentation car il s'agit d'un mécanisme de stabilisation des couleurs naturelles. (5)

c. Glycosylation

Les flavonoïdes sont fréquemment présents au sein du végétal sous forme hétérosidique. En général, la molécule phénolique et l'ose sont liés par une liaison O-glycosidique C-O-C. Cette liaison est dégradable par hydrolyse acide à chaud. Plusieurs glycosylations sont possibles sur une même molécule. La (ou les) position(s) de la glycosylation varie selon les classes de flavonoïdes. (5)

La glycosylation est indispensable aux flavonoïdes présents dans les plantes pour être solubles dans la vacuole cellulaire aqueuse, leur éviter l'autoxydation et favoriser leur transport à travers la membrane cellulaire. (6)

3. Procédés d'identifications

L'identification des polyphénols présents dans un échantillon est indispensable avant de pouvoir en étudier les propriétés.

a. Identification par méthodes chromatographiques

La chromatographie sur couche mince (CCM) est très utilisée et représente notamment l'une des méthodes de référence dans les monographies de contrôle des drogues végétales de la pharmacopée française ou européenne (exemple de la vigne rouge, *Vitis vinifera* L.(29)). La CCM est réalisée sur une plaque de silice et permet une identification qualitative.¹⁵ La chromatographie liquide haute performance (HPLC) et la chromatographie à ultra-haute performance (UHPLC) peuvent aussi être utilisées pour identifier les polyphénols. (4)

b. Précipitations ou réactions colorées

Le chlorure d'aluminium (AlCl_3), le chlorure de fer (FeCl_3) et le 2-aminoéthyl diphénylborate (aussi nommé réactif de Neu) sont utilisés pour détecter certains flavonoïdes : soit directement sur un extrait, soit comme révélateur pour la plaque de CCM ou pour le dosage par

¹⁵ Le solvant utilisé pour faire migrer les composés du mélange est choisi en fonction de leur polarité. Après l'éluion il est possible de pulvériser des révélateurs permettant de repérer où se situent les tâches, ces révélateurs peuvent produire une couleur ou une fluorescence. La hauteur de la tâche par rapport au niveau de dépôt détermine un rapport frontal (Rf) qui est comparé à des références (témoins), ce qui permet de qualifier les composés. (4)

spectrophotométrie. Ces trois réactifs sont chélatés par le système oxyphényl-benzo- γ -pyrone portés par certains flavonoïdes. Cette chélation entraîne la formation d'un produit coloré jaune vif et d'une fluorescence jaune-verdâtre. (4)

Les tanins sont précipités par le réactif de Stiasny (formaldéhyde chlorhydrique). (4)

4. Dosages

La plupart des études récentes sur les polyphénols utilisent la technique de dosage par spectrophotométrie. Ce dosage des composés par spectrométrie se base sur la mesure de leur absorbance dans le visible ou dans l'UV. Cette mesure est effectuée soit directement si le composé possède un chromophore soit par l'intermédiaire d'un réactif (le réactif de Neu permet la formation d'un chélate couleur jaune vif). La concentration du ou des composés portant le chromophore est déterminée en fonction de l'absorbance, ce qui permet de déterminer la concentration d'un composé pur ou d'un mélange de molécules ayant le même chromophore. (4)

La teneur en composés phénoliques totaux d'un échantillon de plante peut-être déterminée *via* le réactif de Folin-Ciocalteu¹⁶ et leur méthode décrite en 1927 pour déterminer la présence d'une fonction phénol (30). Il existe une procédure modifiée en 1965 (31).

Pour chaque famille de polyphénol il existe une méthode de dosage, par exemple la teneur en flavonoïdes peut être déterminée selon un procédé similaire avec pour référence la rutine (30).

E. Biodisponibilité des polyphénols

Étudier la biodisponibilité des polyphénols est primordiale et permet d'anticiper leur activité *in vivo*.

La biodisponibilité des polyphénols issus de l'alimentation est modulée par la composition du bol alimentaire. Les polyphénols sont d'abord libérés de la « matrice alimentaire » (65% dans l'estomac puis 10% dans les intestins) puis modifiés pendant la digestion, notamment par le microbiote. Les entérocytes peuvent capter les aglycones et les polyphénols glycosylés. Ces

¹⁶ Le réactif de Folin-Ciocalteu peut être utilisé à l'aide d'une courbe d'étalonnage préparée avec des solutions d'acide gallique à différentes concentrations. La concentration de composés phénoliques totaux est alors exprimée en mg d'équivalent d'acide gallique par g d'extrait végétal. (30)

derniers sont métabolisés. Les polyphénols circulent ensuite dans le sang avant d'être redirigés vers certains tissus puis d'être excrétés par voie rénale ou biliaire. (27)

Toutes les étapes de préparations (agroalimentaire, cuisine) modifient la constitution en polyphénol d'un aliment. La lyophilisation des fruits induit la perte de 30 à 50% des polyphénols. Le broyage provoque également une perte de polyphénols (normalement reclus dans les vacuoles) à cause de leur mise en contact avec la polyphénol oxydase (habituellement dans le cytoplasme cellulaire). (27) Les aliments ayant subi des traitements thermiques ont une composition polyphénolique diminuée. (27,32) La cuisson à la vapeur entraîne une moindre perte en polyphénols. La culture et les conditions de croissances des plantes (climat, sol, ...) influent aussi leur composition dans les aliments. Le stockage modifie, et surtout réduit, la teneur en polyphénol d'un aliment notamment *via* l'oxydation. (27)

1. Absorption

L'absorption des polyphénols alimentaires est diminuée par certains composants du bol alimentaire : les fibres (cellulose), les minéraux (fer, ...), la viscosité, la présence de protéines, ... (27)

La faible absorption des polyphénols, par exemple ceux du thé : catéchines, etc. (voir ci-dessus) est souvent attribuée à leur faible stabilité et à la présence d'efflux gastro-intestinal. (33)

Les flavonoïdes présents dans les aliments sont le plus souvent sous forme d'hétérosides. Ces formes glycosides permettent aux polyphénols de résister au pH acide de l'estomac. L'absorption des polyphénols au travers de la paroi de l'intestin grêle concerne essentiellement les formes non liées à un ose, les glycosides nécessitent une hydrolyse au niveau du côlon par le microbiote en aglycone (génine) afin de diffuser au travers des entérocytes. Ces génines peuvent être hydrolysés et ainsi libérer des acides phénoliques (acide caféique, ...). (3,5)

L'hétéroside de quercétol est une exception, il est absorbé directement au niveau de l'intestin grêle par le transporteur du glucose SGLT₁. (3,27) D'autres hétérosides pourraient utiliser cette voie de transport. (27)

Le microbiote intestinal a un rôle indispensable dans l'absorption des polyphénols. (19) Il produit par exemple des métabolites actifs tel que l'équol - à partir de la daïdzéine, une isoflavone - dont les propriétés estrogéniques sont décuplées. (3,5) Cependant il y a une variabilité interindividuelle quant à la composition du microbiote intestinal, ainsi tous les individus ne forment pas d'équol à partir de daïdzéine. (34)

Le microbiote est aussi modulé par des polyphénols qui ne sont pas absorbables tels quels. Certains polyphénols inhibent la croissance de souches potentiellement pathogènes (*Escherichia coli*, ...) et d'autres permettent la prolifération de souches bénéfiques comme les *Lactobacillus acidophilus* ou les *Bifidobacterium spp.*. (34)

Pour certains polyphénols la biodisponibilité est très faible, comme dans le cas de la curcumine dont la biodisponibilité peut être améliorée par des techniques de formulation (liposome, ...) ou par la prise concomitante de pipérine qui bloque sa métabolisation hépatique. (3)

2. Distribution

Les polyphénols peuvent être transportés dans le sang sous forme libre, liée aux protéines dont les lipoprotéines (HDL et LDL). Les polyphénols sont en majorité transportés sous forme liée aux protéines. (27) Les formes de flavonoïdes absorbées sont en grande majorité liées à l'albumine. (3) Ainsi, l'hétéroside de quercétol se lierait à 99% à l'albumine. (27)

Les polyphénols sont distribués dans la plupart des tissus et peuvent passer la barrière hémato-encéphalique (BHE)¹⁷. (27)

La capacité des polyphénols à passer la BHE ainsi que leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires ont attiré de l'intérêt pour leur utilisation en prévention des maladies neurodégénératives. (19) Pour exemples : les anthocyanidols et leurs métabolites sont notamment capables de passer la BHE et d'atteindre le système nerveux central *via* l'hippocampe et le néocortex ; la curcumine passe la BHE et permet une action antioxydante et anti-inflammatoire au niveau du système nerveux central (voir Partie IV). (19)

3. Métabolisation

La métabolisation des polyphénols commence dans l'intestin par le microbiote intestinal pour permettre leur absorption sous forme d'acides phénols notamment. (34)

Les polyphénols, comme la plupart des molécules dans l'organisme, sont métabolisés avant d'être éliminés. La métabolisation commence au niveau intestinal et a essentiellement lieu au

¹⁷ La BHE contrôle et limite l'accès au système nerveux central notamment des médicaments et des xénobiotiques afin de prévenir leur potentielle toxicité. Afin de passer cette barrière les petites molécules lipophiles utilisent le transport passif au travers de la membrane, le passage des molécules hydrophiles est permis par des transporteurs spécifiques de la famille des « solute carrier » (glucose, ...). (35)

niveau du foie et du rein. Les flavonoïdes subissent quelques rares réactions de phases I *via* les cytochromes (1A1, 1A2, ...) puis de nombreuses réactions de phase II (méthylation, glucuronidation, ...).(3)

Les réactions de détoxification de phase II concernant les polyphénols sont nombreuses, par exemple ils sont méthylés par l'enzyme COMT (catéchol-O-méthyl transférase) dont l'activité est surtout présente dans le foie et les reins. Ils peuvent subir une glucuronidation par les UDP-glucuronyltransférases dans de nombreux tissus. (32)

4. Elimination

Les métabolites des polyphénols sont éliminés par voie biliaire et urinaire. (3,5,32)

La voie d'élimination et la demi-vie d'élimination des polyphénols varie en fonction de leur structure et de leurs propriétés physico-chimiques. (27)

F. Propriétés pharmacologiques des polyphénols

Plusieurs flavonoïdes, notamment des flavones et flavanones, ont montré des effets veinotoniques et vasculoprotecteurs par leur capacité à diminuer la perméabilité des capillaires et à inhiber de nombreuses enzymes (élastase, hyaluronidase) jouant probablement un rôle dans l'insuffisance veineuse. (4) Ils sont indiqués dans le traitement précoce de l'insuffisance veineuse chronique, le traitement des signes fonctionnels liés à la crise hémorroïdaire et l'amélioration des symptômes en rapport avec l'insuffisance veino-lymphatique tels que : jambes lourdes, douleurs, impatience du primo-décubitus (3,4). Les molécules principalement utilisées pour ces propriétés veinotoniques sont la diosmine et l'héspéridine, issues de zeste d'agrumes (*Citrus sp.*), la diosmine est parfois hémi-synthétique. (4)

D'autres polyphénols, les isoflavones, aussi nommés phytoestrogènes de par leur structure isostère avec les hormones stéroïdiennes, auraient des propriétés hormonales. L'extrait de soja riche en génistéine est utilisé pour les troubles climatériques de la ménopause, notamment les bouffées de chaleur et sueurs nocturnes. Cependant aucune preuve concluante ne le prouve et des études seraient encore nécessaires. (36)

Les stilbènes, notamment le resvératrol (Figure 10), possèdent une action antifongique. Les gallotanins ont une activité antibactérienne, c'est le cas aussi de certains flavonoïdes (quercétol, naringénine, catéchines, ...) ou encore quelques acides phénols (acide caféïque, ...).(32)

Certains polyphénols ont été étudiés pour leur capacité à réguler et influencer la composition du microbiote intestinal. (19)

Les usages traditionnels répertoriés par le Cahier de l'Agence de 1998 seront détaillés en partie IV.

G. Toxicité des polyphénols et assimilés

1. Toxicologie humaine

Les polyphénols sont généralement décrits comme non toxiques d'après de nombreuses études. Cependant, l'EGCG (Figure 7), une des catéchines notamment très présente dans le thé et la poudre de thé utilisée dans les compléments alimentaires, a été étudiée quant à son hépatotoxicité. Cette étude propose une DJA¹⁸ de 5 mg/kg/jour et maximum 300 mg/jour. (37)

Selon une étude recensée par l'EFSA, la consommation d'EGCG supérieur ou égale à 800mg/jour augmente les transaminases hépatiques ce qui indique une lésion hépatique. Cependant la quantité d'EGCG dans le thé est difficilement quantifiable et très variable. La consommation de thé dans l'UE apporterait en moyenne 90 à 300 mg/jour d'EGCG, les grands consommateurs de thé pourraient atteindre les 800 mg/jour. Des études supplémentaires sont nécessaires pour déterminer la relation entre dose et hépatotoxicité. (38) Il serait recommandé de limiter la consommation de thé vert à environ « quatre tasses par jour ». (39)

Certaines structures phénoliques peuvent être toxiques. Par exemple, l'acide caféique (Figure 15), un acide phénol quasi ubiquitaire dans les fruits et légumes, est classé par le CIRC¹⁹ dans le groupe 2B (« peut-être cancérigène pour l'être humain »). (3) Ou encore, l'hydroquinone est aussi un antioxydant à usage notamment industriel, il est classé parmi les toxiques et est référencé par l'INRS. (25)

¹⁸ DJA : dose journalière admissible, unité de toxicologie

¹⁹ CIRC : Centre International de Recherche sur le Cancer, agence de l'Organisation Mondiale de la Santé

2. Eco-toxicologie

L'éco-toxicologie est une discipline développée actuellement qui « étudie le devenir des contaminants chimiques dans l'environnement et leurs effets sur le vivant ». Quelques études s'intéressent aux polyphénols pouvant être toxiques pour les organismes vivants.(40)

Les tanins et la lignine utilisés pour le tannage dans l'industrie du cuir sont présents dans les eaux usées et sont néfastes voire toxiques sur les organismes aquatiques. La toxicité a été étudiée sur une algue (*Phaeodactylum tricornutum* (Bohlin)) qui présente une modification morphologique face à une haute concentration en tanins, leur croissance pouvant être complètement inhibée à très haute concentration. (41)

Une étude a été réalisée pour expliquer la mort des poissons d'étang dans des forêts d'eucalyptus. Des concentrations élevées de tanins issus des feuilles d'eucalyptus pourraient provoquer la mort de poissons *via* la réactivité des polyphénols avec des protéines bloquant l'accès à l'oxygène dans le sang des poissons. (42)

II. Stress oxydatif : des espèces réactives de l'oxygène aux mécanismes antioxydants

Le stress oxydatif ou stress oxydant²⁰ est classiquement défini par un déséquilibre entre les quantités d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et d'antioxydants au sein de l'organisme.

Le radical superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle (HO^{\bullet}) sont parmi les principales ERO. Ils proviennent à la fois de sources endogènes (par exemple de la chaîne respiratoire mitochondriale) et de sources exogènes (rayonnements ionisants, ...).

Les ERO possèdent de nombreux rôles primordiaux et essentiels à la vie, notamment dans la transduction du signal intracellulaire. Cependant, leur présence en excès et au long terme est dangereuse pour l'organisme car les ERO sont très réactifs (particulièrement le radical hydroxyle) avec les molécules qui les entourent. Ils sont à l'origine notamment de la peroxydation lipidique et de l'oxydation de protéines et d'acides nucléiques.

Afin de contrer ces risques, l'organisme a mis en place des défenses appelés antioxydants endogènes. Il s'agit notamment d'enzymes de régulation (pour chaque ERO à l'exception du radical hydroxyle) ou encore de régulation de l'expression des gènes antioxydants (*via* par exemple le facteur de transcription Nrf2²¹). L'organisme puise aussi dans l'alimentation de nombreux antioxydants exogènes, comme la vitamine C ou la vitamine E, qui participent à la régulation de cette balance. Les polyphénols auraient ce même rôle antioxydant.

Lors du stress oxydant ces mécanismes antioxydants sont dépassés et un déséquilibre en faveur des ERO se produit alors. La forte récurrence, voire la chronicité du stress oxydant serait liée au vieillissement et serait source de pathologies neurodégénératives, cardiovasculaires, cancéreuses, ... L'apport d'antioxydants exogènes pour prévenir du déséquilibre du stress oxydant et rétablir la balance est devenu un questionnement dans la recherche de prophylaxie pour ces pathologies. Les polyphénols antioxydants apportés essentiellement par l'alimentation ont été étudiés dans la prévention de ces maladies (voir Partie III et IV). (20,43,44)

²⁰ Le stress nitrosant et les effets du monoxyde d'azote sont parfois associés au stress oxydant, ils ne seront pas traités ici.

²¹ Nrf2: *nuclear factor erythroid-2-related factor 2*

A. Les Espèces Réactives de l'Oxygène (ERO)

L'oxygène est indispensable à l'organisme. Le dioxygène (O₂) représente 21% de la composition de l'air. Inspiré puis transporté jusqu'aux tissus, l'oxygène a de nombreux rôles au niveau du métabolisme cellulaire. L'oxygène permet notamment la production d'énergie sous forme d'ATP (adénosine triphosphate) *via* la chaîne mitochondriale qui implique un métabolisme aérobie.

Un atome d'oxygène possède 8 électrons (1s²2s²2p⁴). La molécule de dioxygène présente ainsi deux électrons célibataires sur son orbitale de plus haute énergie. Il s'agit d'une structure dite biradicalaire qui a pour particularité d'accepter facilement les électrons (e⁻) célibataires, comme illustré dans l'équation suivante : $O_2 + 1 e^- \rightarrow O_2^{\bullet-}$. O₂^{•-} est un radical libre, c'est-à-dire qu'il possède un électron célibataire (non apparié ni dans un doublet non liant ni dans une liaison covalente). Les radicaux libres impliqués dans le stress oxydant présentent leur électron libre sur l'atome d'oxygène.

Parmi les ERO, issues d'une suite de réactions à partir du dioxygène, ont été définis : le radical superoxyde (O₂^{•-}), le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et le radical hydroxyle (HO[•]). Le radical superoxyde devient, à pH acide, le radical perhydroxyle (HO₂[•]). Les radicaux peroxyles (RO₂[•]) et alkoxyles (RO[•]) sont aussi impliqués dans le stress oxydant. (20)

A noter que toutes les ERO ne sont pas des radicaux comme par exemple le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) qui est neutre.

Étudier les ERO, leurs sources, leur réactivité et leurs actions permet de saisir l'intérêt de l'apport d'antioxydants tels que les polyphénols et de comprendre comment fonctionne un antioxydant.

1. Sources d'ERO

Les sources d'ERO cellulaires sont multiples, majoritairement enzymatiques. Ces sources physiologiques sont à l'origine d'un faible taux d'ERO.

De nombreuses sources exogènes existent.

a. Sources endogènes

Parmi les enzymes responsables de la production d'ERO, la plus active est la NAD(P)H oxydase membranaire (le NADPH étant le sigle pour Nicotinamide-Adénine-Dinucléotide-Phosphate Hydrogéné (45)). Celle-ci est présente dans toutes les cellules, sous deux formes similaires : l'une sur les cellules phagocytaires, ayant la plus forte activité, et l'autre sur les cellules non phagocytaires. Elle est localisée majoritairement au niveau de la membrane cytoplasmique des cellules dans toute son épaisseur et peut être activée par la liaison de ligands extracellulaires à certains récepteurs (TNF α ²² sur un récepteur de cytokines, ...).

La NAD(P)H oxydase catalyse la réaction suivante :



Le radical superoxyde ainsi produit est libéré dans le milieu extracellulaire par les cellules phagocytaires pour leur permettre de lutter contre les pathogènes infectieux. Il est libéré dans le milieu intracellulaire dans le cas des autres types cellulaires où il sera rapidement transformé en H₂O₂ puis éventuellement, en présence de Fe²⁺, en OH[•]. (20,45)

Les cyclo-oxygénases (COX-1 constitutive et ubiquitaire ; COX-2 inductible) et lipo-oxygénases sont des enzymes qui interviennent dans le métabolisme de l'acide arachidonique pour produire les prostaglandines et les leucotriènes (médiateurs de l'inflammation). Ces enzymes sont, à moindre échelle, aussi responsables de la libération d'ERO pour produire une inflammation. (20)

De nombreuses oxydases dans les peroxysomes produisent du H₂O₂ qui sera utilisé dans des réactions de peroxydation et détoxification, elles-mêmes à l'origine de la libération d'autres ERO. (20) Les peroxysomes des plantes, bien que moins nombreux et limités aux cellules chlorophylliennes, libèrent aussi des ERO. (21)

Le complexe enzymatique de la chaîne respiratoire mitochondriale est une source majeure d'ERO. (20,46)

La mitochondrie a pour principal rôle de produire de l'ATP (adénosine triphosphate), source d'énergie cellulaire. Une série de réactions redox est à l'origine d'un flux d'électrons permettant le transfert d'ions H⁺ de la matrice vers l'espace inter-membranaire pour la production *in fine*

²² TNF α : *tumor necrosis factor* α , cytokine pro-inflammatoire

d'ATP. Le dioxygène agit comme accepteur terminal d'électrons (et donc de protons) dans la chaîne mitochondriale pour former de l'eau. (46)

La production mitochondriale d'énergie est liée à la production de ERO et de défense antioxydante cellulaire. Deux pour cent de l'O₂ consommé par la chaîne mitochondriale produit le radical O₂^{•-}. La production d'ERO par les mitochondries (Figure 28), longtemps controversée, se situe au niveau des complexes I et III de la chaîne mitochondriale. Les radicaux superoxydes sont les ERO synthétisés par les mitochondries, ils sont expulsés vers la matrice. En conditions d'homéostasie redox, un radical superoxyde est rapidement dismuté *via* une superoxyde dismutase (voir II.B.1. Antioxydants endogènes) en H₂O₂ lui-même éliminé par la glutathion peroxydase. La formation de O₂^{•-} augmente en cas de lésion de la chaîne mitochondriale ou lors d'une faible demande d'ATP. En fonction de la concentration, de la durée et de la propagation aux autres mitochondries de cette augmentation de production d'ERO, celles-ci peuvent tenir des rôles physiologiques tel que le contrôle qualité de protéines ou être délétère à plus forte concentration en provoquant la mort cellulaire (Figure 28). (46)

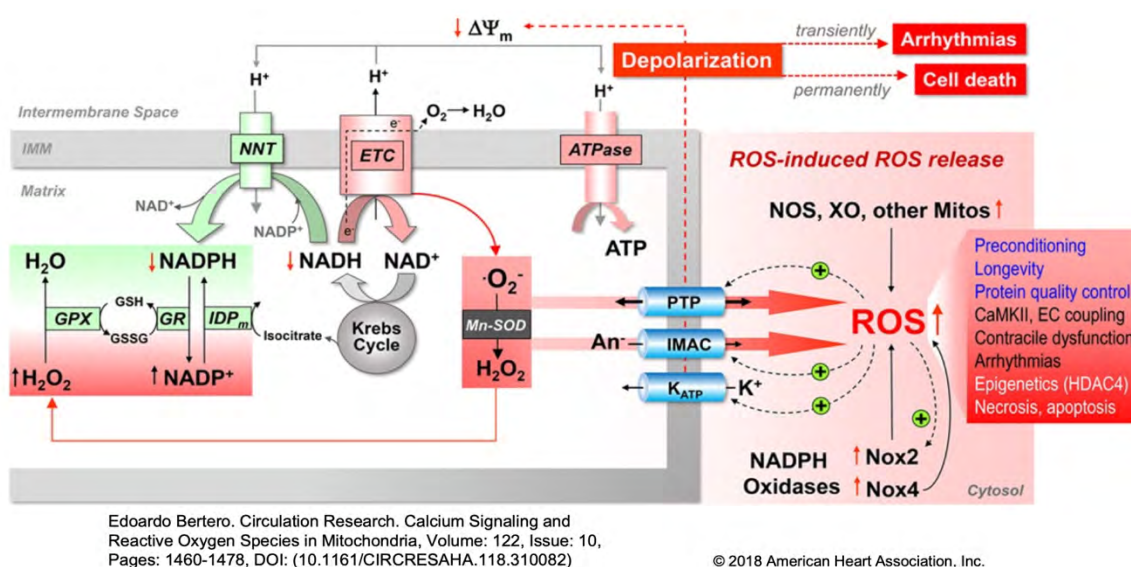


Figure 28 : Production mitochondriale d'ERO

Abréviations de la figure :

ROS = ERO : Espèces Réactives de l'Oxygène ; GPx : Glutathion Peroxydase ; NNT : Nicotinamide Nucleotide Transhydrogenase ; ETC : Electron Transport Chain = Chaîne mitochondriale ; SOD : Super-Oxyde Dismutases ; ΔΨ_m : potentiel de membrane mitochondrial ; other Mitos : autres mitochondries

b. Sources exogènes

Les sources exogènes d'ERO provoquent un stress oxydant en altérant le fonctionnement des enzymes et les organites énumérés ci-dessus. Parmi les sources exogènes se trouvent entre autres les rayonnements ionisants (RI), les agressions et toxiques environnementaux. Les RI sont notamment à l'origine de cassure double brin dans l'ADN par dommage direct (attaque de

haute énergie sur les sucres de l'ADN) mais aussi en produisant de radicaux hydroxyles à partir de l'eau. (47)

Certaines chimiothérapies anticancéreuses (cisplatine, ...) augmentent la production d'ERO ce qui est à l'origine de la génotoxicité de ces traitements. (47)

Les UV-A (90 à 95% du rayonnement solaire), aussi appelés « rayons du vieillissement », peuvent initier la formation d'ERO. Ils sont arrêtés par l'épiderme et environ 20 à 30% atteignent le derme moyen. Les UV-B (environ 5% du rayonnement solaire) sont capables de franchir l'épiderme et aussi de provoquer un stress oxydant, d'altérer l'ADN, d'induire un vieillissement prématuré et, en cas d'exposition excessive, de diminuer les défenses antioxydantes. (48)

2. Réactivité des ERO

Des notions de base sur la réactivité des ERO sont indispensables pour étudier le mécanisme antioxydant des polyphénols.

La réactivité de certains ERO est due à leur nature radicalaire. Comme vu ci-dessus, un radical libre est une molécule possédant un électron célibataire c'est-à-dire non apparié, non engagé dans une liaison entre atomes ou dans un doublet non liant.

Les ERO ont une courte durée de vie et sont hautement réactives. (47)

Des réactions d'oxydoréduction existent entre les ERO. Elles sont parfois oxydantes ou parfois réductrices. À pH=7 les couples d'oxydoréduction existants parmi l'oxygène et ses dérivés sont : $O_2/O_2^{\bullet -}$; $O_2^{\bullet -}/H_2O_2$; $H_2O_2/^{\bullet}OH$, H_2O ; $^{\bullet}OH/H_2O$.

Le potentiel standard du couple $^{\bullet}OH/H_2O$ est de 2,34V. Ainsi le radical hydroxyle est un très fort oxydant et peut oxyder tout réducteur dont le potentiel est inférieur à 2,34V, soit de nombreuses molécules. Le radical superoxyde est lui aussi oxydant. Le potentiel standard du couple $O_2^{\bullet -}/H_2O_2$ étant de 0,93V. (20)

Le radical hydroxyle est très réactif car n'a pas d'enzyme de régulation. Il peut oxyder un substrat de trois manières :

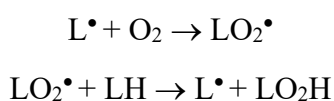
- Arracher un électron ($Fe^{2+} + HO^{\bullet} \rightarrow Fe^{3+} + HO^-$) ;
- Arracher un hydrogène sur une molécule organique RH ($RH + HO^{\bullet} \rightarrow R^{\bullet} + H_2O$) ;
- S'additionner sur une double liaison.

Par exemple, le radical hydroxyle réagit avec la guanine, base purique de l'ADN, pouvant former par addition sur une double liaison la 8-oxo-guanine. Cette dernière est souvent décrite comme marqueur du stress oxydant dans l'ADN. (20)

Autre exemple, ce radical peut arracher sur l'acide linoléique (acide gras polyinsaturé C18 :2) un hydrogène en position bis-allylique²³. Cela est à l'origine d'un radical L• dont l'électron célibataire est localisé sur un carbone et se délocalise pour former de nombreux radicaux. (20)

Les radicaux peroxydes RO₂• sont issus des R• (produits par le HO•) et en présence d'oxygène. Il en est de même avec les radicaux L• produisant ainsi des LO₂• qui sont à l'origine d'une réaction en chaîne parmi les acides gras LH en présence d'oxygène.

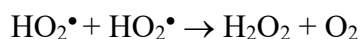
La réaction en chaîne est :



Ce phénomène de réaction en chaîne est la peroxydation lipidique dont les produits peuvent altérer l'intégrité et le fonctionnement d'une membrane (bicouche phospholipidique). (20)

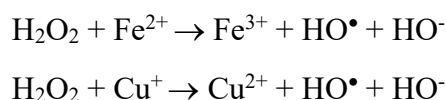
Le radical superoxyde est le moins réactif des ERO. Il ne réagit ni avec les acides nucléiques ni avec les protéines ni avec les lipides. De plus, il est régulé par la SOD (super-oxyde dismutase, voir ci-dessous). Cependant sa forme protonnée, le radical perhydroxyle, est plus réactive et réagit sur les acides gras polyinsaturés. (20)


Le radical superoxyde produit du peroxyde d'hydrogène par dismutation :



Le peroxyde d'hydrogène est peu réactif, notamment *via* sa régulation par la catalase. Il peut générer le radical hydroxyle s'il rencontre le Fe²⁺ ou le Cu⁺ *via* les réactions de Fenton. (1,20)

Les réactions de Fenton sont :



²³ Hydrogènes en position bis-allylique : 

3. Rôles des ERO

Les ERO présentent de nombreux rôles à l'échelle cellulaire notamment dans la signalisation cellulaire permettant la prolifération ou l'apoptose cellulaire.

Les ERO libérés en intracellulaire suite à la liaison de ligands endogènes - comme des cytokines (TNF α), facteurs de croissance (EGF, *Epidermal Growth Factor*) et d'autres - ont pour rôle de contribuer à la transduction et à l'amplification du signal.

Par exemple, l'interaction de l'EGF avec son récepteur (EGF-R) entraîne l'activation de la NAD(P)H oxydase (voir ci-dessus) produisant de l'O $_2^{\bullet-}$. Le peroxyde d'hydrogène produit à partir du radical superoxyde permet alors l'autophosphorylation du récepteur tyrosine-kinase EGF-R et ainsi l'induction de la cascade de signalisation qui, *in fine*, aboutit à la prolifération cellulaire. (20)

Les ERO agissent aussi en tant que molécules de signalisation comme le peroxyde d'hydrogène dans la voie NF κ B (*nuclear factor- κ B*). (47)

NF κ B est un facteur de transcription quasi-ubiquitaire dans les cellules de l'organisme. Il est impliqué dans le déclenchement de la réponse inflammatoire, le contrôle de la croissance cellulaire ou encore l'apoptose. Il peut être déclenché par de très faibles quantités de peroxyde d'hydrogène dans certains types cellulaires.

Le facteur de transcription AP-1 (*activator protein-1*) est impliqué dans la différenciation cellulaire et dans l'expression de médiateurs d'intérêt immunologique. Il est activé par les ERO et des conditions pro-oxydantes. (20)

Au sein des peroxysomes, le peroxyde d'hydrogène est utilisé pour des réactions de peroxydation notamment lors de la β -oxydation des acides gras et pour la détoxification de certaines molécules toxiques pour la cellule. (20)

Tel que cité ci-dessus, le radical superoxyde libéré en masse dans le milieu extracellulaire par les cellules phagocytaires leur permet de lutter contre les pathogènes infectieux. Ainsi, les ERO sont des molécules effectrices de l'immunité de l'organisme. (47)

La production d'ERO dans la cellule est donc nécessaire et peut, ponctuellement, atteindre de grandes quantités. La cellule possède des mécanismes physiologiques pour atteindre une homéostasie redox. En effet, une surexpression temporaire d'ERO induira une libération

d'antioxydant pour rétablir la balance. Il sera question de stress oxydant face à un déséquilibre prolongé voire permanent de l'homéostasie redox cellulaire en faveur des ERO (voir ci-après). Les ERO produits physiologiquement sont importants pour maintenir l'homéostasie cellulaire et ont un rôle primordial dans la transduction des signaux cellulaires, l'expression de certains gènes et l'activation de récepteurs. (49)

Les ERO sont ainsi essentielles mais potentiellement toxiques.

4. Toxicité des ERO

La toxicité des ERO a d'abord été étudiée dans les années 1950 par Rebeca Gerschman (Oxygen Poisoning and X-irradiation : A Mechanism in Common ; Science, 1954).(50) La notion de stress oxydant a ensuite vu le jour dans les années 1970. (51)

Le radical hydroxyle est à l'origine de dommages oxydatifs sur l'ADN : cassures simples ou doubles brins, coupure de bases (sites abasiques), pontages covalents entre ADN et protéine. Ces lésions sont réparables en conditions normales dans les cellules mais deviennent délétères (mutations) ou létales (mort cellulaire) en cas de stress oxydant qui perturbe voire inhibe les systèmes de réparation. (20)

L'oxydation des bases telles que la guanine en 8-oxo-guanine peut être à l'origine d'appariements anormaux avec d'autres bases azotées (G-T ou G-A) s'ils ne sont pas réparés et pouvant provoquer des mutations ou des cassures doubles brins.

L'accumulation des ERO conduit aussi à des lésions de l'ADN mitochondrial. (47)

L'oxydation des lipides est impliquée dans diverses pathologies, notamment cardiovasculaires. La peroxydation lipidique prend origine dans la réaction entre l'oxygène et les radicaux L[•] issus d'acides gras mono ou polyinsaturés, notamment dans les phospholipides membranaires des cellules ou dans les lipoprotéines.

Le cholestérol peut aussi subir une autoxydation par les ERO et donner des oxystérols. Ceux-ci sont retrouvés dans le plasma liés aux lipoprotéines, et dans les tissus. Les oxystérols sont des constituants des plaques athéromateuses. Les phospholipides oxydés ont une action PAF-like (*platelet-activating factor*) c'est-à-dire qu'ils deviennent pro-inflammatoires et activateurs cellulaire (plaquettes et monocytes). Ces phospholipides oxydés ont aussi une action pro-inflammatoire par l'activation des facteurs de transcription NFκB et AP-1 (voir ci-dessous). (20)

Les protéines et les acides aminés (même engagés dans des liaisons peptidiques) sont cibles de l'oxydation par les ERO, produisant des composés carbonylés. Les cibles majeures sont les acides aminés soufrés (cystéine, méthionine), les acides aminés basique (arginine, histidine, lysine) et les acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane). Ces protéines oxydées s'accumulent dans les cellules, leurs modifications structurales les empêchant de mener à bien leurs rôles. (20)

B. Mécanismes antioxydants

Longtemps les piègeurs de radicaux libres et les enzymes de régulation des ERO étaient considérés comme les seules défenses de l'organisme. Aujourd'hui, les limites qui englobent le stress oxydant sont élargies et des mécanismes de régulation génétique rentrent en jeu. (51)

Les études des mécanismes antioxydants sont de plus en plus nombreuses et précises pour leurs apports multiples : en santé dans la prévention du vieillissement et de pathologies (voir ci-dessous), en agroalimentaire pour la prévention de la dégradation par oxydation des aliments (rancissement, aspect visuel, ...). (53,54)

Pour agir en tant qu'antioxydant, un composé doit pouvoir atteindre la localisation des ERO. Par exemple, pour intervenir dans l'inhibition de la peroxydation lipidique membranaire, le composé doit être liposoluble (comme l' α -tocophérol). (55)

Les mécanismes antioxydants sont réalisés par des molécules et des systèmes endogènes. Ces derniers peuvent être modulés par des molécules exogènes dites antioxydantes tels que les polyphénols.

1. Antioxydants endogènes

L'organisme produit lui-même des défenses anti-oxydantes pour maintenir l'homéostasie redox cellulaire.

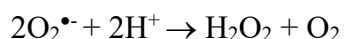
a. Enzymes

Pour s'adapter aux variations redox, des enzymes antioxydantes sont exprimées en première ligne pour défendre la cellule de dommage oxydatif. Ces enzymes convertissent les radicaux

libres oxydants, potentiellement toxiques et instables, en molécules stables et moins toxiques voire neutres. (43)

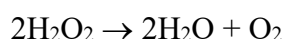
Les enzymes de régulation des ERO sont les super-oxyde dismutases (SOD) pour le radical superoxyde ainsi que la catalase et les glutathion peroxydases pour le peroxyde d'hydrogène (GPx).

Les SOD (ubiquitaires) permettent la dismutation du radical superoxyde selon la réaction suivante :



Les SOD nécessitent des cofacteurs indispensables à leur fonctionnement : les ions cuivre (Cu^{2+}) et les ions zinc (Zn^+), respectivement pour les SOD1 et SOD3 ; le manganèse pour les SOD2.

La dismutation du peroxyde d'hydrogène par la catalase (présente dans les peroxysomes et érythrocytes essentiellement) est réalisée selon la réaction suivante :



Les GPx permettent aussi la détoxification du peroxyde d'hydrogène. Ces enzymes fonctionnent avec le glutathion et du sélénium (Se). (20,43)

b. Non enzymatiques

Pour les citer, les principaux antioxydants non enzymatiques endogènes sont : le glutathion, la bilirubine, la mélatonine, la mélanine, les estrogènes (estradiol, estriol, ...), l'acide urique, le coenzyme Q10 (ubiquinol) et l'acide lipoïque. (20)

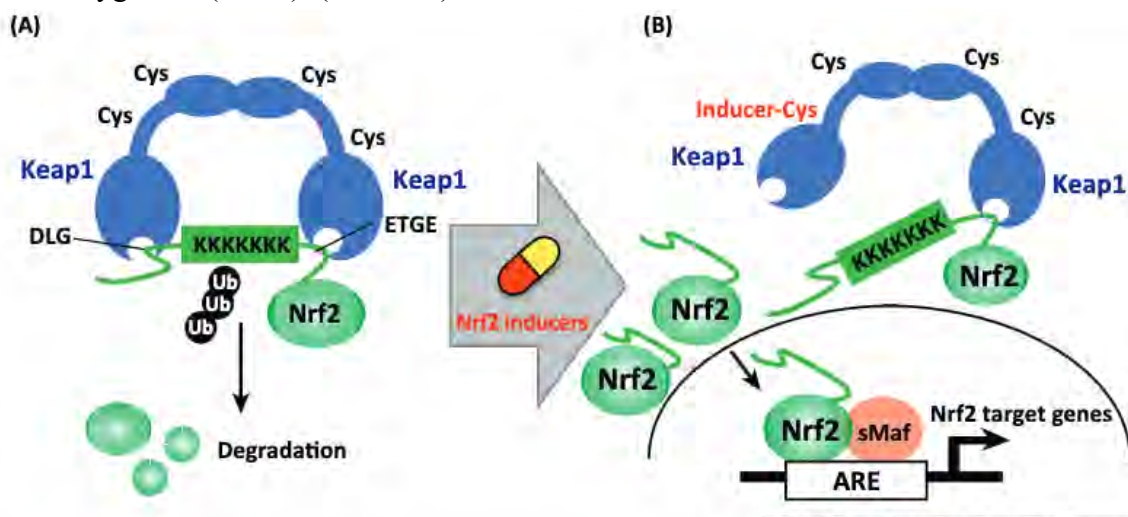
c. Facteurs de transcription

Récemment, l'implication de régulations génétiques dans la balance du stress oxydant ont été mises en lumière. (51)

Des enzymes de régulation du stress oxydant sont codées par des gènes dont l'expression est contrôlée par une séquence régulatrice localisé en 5' du gène : la séquence ARE (antioxidant response element). L'ARE est activé par la fixation d'un facteur de transcription dit « redox-

sensible » qui varie en fonction du stimulus et du type cellulaire, par exemple : Nrf2, AP-1²⁴ ou NFκB.

En condition physiologique, le facteur de transcription Nrf2 est localisé dans le cytoplasme fixé au cytosquelette par liaison à la protéine chaperonne Keap1²⁵. Cette dernière permettant d'éviter la translocation dans le noyau de Nrf2 en l'absence de stimulus. Le stress oxydant provoque la libération de Nrf2 dans le cytoplasme et permet sa translocation dans le noyau cellulaire. Le Nrf2 ainsi présent dans le noyau va se lier à la séquence ARE (Figure 29) et permettre la transcription des gènes associés, par exemple codant pour des enzymes antioxydantes comme l'hème oxygénase (HO-1). (16,44,51)



Trends in Pharmacological Sciences June 2013, Vol. 34, No. 6

Figure 29: Schéma présentant (A) Nrf2 lié à Keap1 dans le cytoplasme en condition physiologique et (B) en condition de stress oxydant, des activateurs de Nrf2 le libère de Keap1 pour qu'il rejoigne le noyau et se lie à la séquence ARE

Abréviations de la figure :

ARE : séquence régulatrice « Antioxydante Response Element » en 5' du gène ; sMaf : protéine formant un hétérodimère fonctionnel avec Nrf2

Nrf2 est considéré comme le « régulateur principal » du stress oxydant et, notamment, de la réponse antioxydante. Nrf2 est impliqué dans la régulation de l'expression de très nombreux gènes : ceux codant pour des enzymes antioxydantes mais aussi des gènes impliqués dans les réponses immunitaires et inflammatoires, le remodelage tissulaire, la carcinogénèse ou encore le déclin cognitif. Ainsi la voie de régulation de Nrf2 et le stress oxydant sont impliqués, directement et indirectement, dans de très nombreuses pathologies (51)

Le NFκB régule l'expression de cytokines, de la COX2²⁶, de facteurs de croissance et d'inhibiteurs de l'apoptose. Des dysrégulations de cette voie sont associées à des pathologies inflammatoires, maladies auto-immunes, maladies neurodégénératives et cancers. (16,51)

²⁴ AP-1: *Activator Protein - 1*

²⁵ Keap1: *Kelch-like erythroid cell-derived protein CNC homology-associated protein 1*

²⁶ COX2 : cyclo-oxygénase 2 : enzyme inductible permettant la synthèse de prostaglandines (impliquées notamment dans le processus inflammatoire : douleur, etc) (56)

2. Antioxydants exogènes

De nombreux antioxydants sont apportés par l'alimentation : vitamines E (tocophérols), vitamine C (acide ascorbique), caroténoïdes (dont provitamines A) et polyphénols. Des études épidémiologiques rapportent l'importance d'un régime varié et notamment composé de nombreux et divers fruits et légumes. Certains antioxydants sont d'ailleurs rajoutés dans les denrées alimentaires, pour les conserver d'une part, mais aussi et d'autre part pour en augmenter la valeur nutritionnelle. (5) (voir partie IV)

L'apport d'oligoéléments tels que le manganèse (Mn), zinc (Zn), cuivre (Cu) et sélénium (Se) est indispensable au bon fonctionnement des enzymes antioxydantes (SOD, GPx). (20)

C. Principe du stress oxydant

Le stress oxydatif est défini dans les années 1970 (suite aux travaux de R. Gerschman dans les années 1950) comme le « déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants en faveur des oxydants, menant à une perturbation de la signalisation et du contrôle redox et/ou à des dommages moléculaires » (H. Sies, *Encyclopedia of stress*, 2007). (57,58)

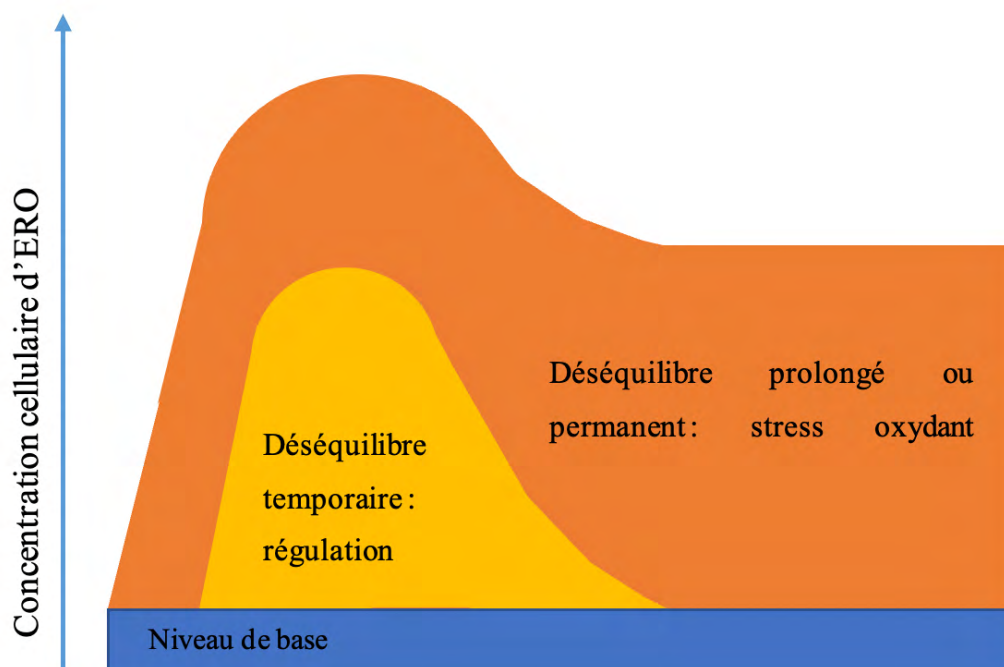


Figure 30 : *Modulation des événements cellulaires par la production aiguë ou chronique d'ERO par la cellule.* source Radicaux libres et stress oxydant J. DELATTRE and al.

Le stress oxydant correspond ainsi à la production excessive d'ERO et/ou au déficit des capacités antioxydantes des cellules et des tissus de l'organisme : l'homéostasie redox est rompue et la balance est en faveur des ERO (Figure 30). Les défenses antioxydantes étant submergées face aux ERO, des dommages sont causés au niveau cellulaire par exemple sur l'ADN, les protéines ou encore les lipides. A long terme, il peut être observé des mutations et des modifications cellulaires pré-cancéreuses ou cancéreuses. L'excès d'ERO peut aussi causer la mort cellulaire par nécrose ou apoptose. (49)

Lors d'une inflammation aiguë, des mastocytes et leucocytes sont recrutés sur le lieu de la lésion. Une libération en masse d'ERO (dont le radical superoxyde) se produit. Le stress oxydant peut aussi induire l'activation de la COX2 et la production de cytokines pro-inflammatoires. (59)

L'activation du facteur NFκB puis la production de TNF-α ont aussi un rôle majeur dans le processus de l'inflammation. (60)

Le stress oxydatif a donc un rôle important dans les pathologies inflammatoires chroniques. (49)

D. Stress oxydant et vieillissement

Le vieillissement est un processus qui se distingue par l'accumulation de changements qui modifient voire altèrent le fonctionnement des cellules. Il s'agit d'un processus inné qui peut aussi être associé à l'implication de facteurs environnementaux et pathologiques. (61)

De nombreuses théories tentent d'expliquer le vieillissement. L'une d'entre-elles concerne les ERO, énoncée par Harman dans la théorie radicalaire du vieillissement en 1956. Cette théorie propose que les ERO formés lors de la respiration sont à l'origine de dommages oxydatifs au niveau cellulaire et moléculaire.

Aujourd'hui, il est admis que le processus de vieillissement est complexe, multifactoriel et que le stress oxydant en est l'un des facteurs. (20)

L'activité des enzymes antioxydantes peut varier avec l'âge, par exemple la catalase voit son action diminuer dans les fibroblastes de la peau, les lymphocytes et les cellules musculaires striées squelettiques. Ces changements d'activité sont tissus dépendants. (43)

De nombreux constituants cellulaires seraient oxydés au cours du vieillissement et ont été proposés comme marqueurs du vieillissement. (20)

La peau est l'organe où les conséquences de l'âge sont particulièrement visibles du fait de changement dans sa structure, son apparence et ses fonctions : sécheresse cutanée, ridules à rides, transpiration insuffisante, sensibilité accrue à la température, modification de la sensibilité causant un prurit... La peau est soumise aux mécanismes intrinsèques liés à l'âge mais aussi à des facteurs environnementaux (surtout les rayonnements UV) qui accélèrent les processus de vieillissement. Le vieillissement de la peau est dû à un ensemble de mécanismes complexes et non complètement élucidés. (60)

La production d'ERO est considérée comme la principale cause du vieillissement intrinsèque aux côtés des facteurs génétiques. Les sources d'ERO dans la peau sont : la consommation de l'oxygène dont 1,5 à 5% est converti en ERO et le rayonnement UV qui augmentent la production d'ERO. Le photo-vieillessement engendre, en plus de la production excessive d'ERO, des dommages sur la structure (rugosités, rides) et les fonctions des cellules, provoque des réponses inflammatoires et la dilatation des capillaires sous-cutanés. (60)

La production d'ERO provoque l'activation de voies de signalisation (MAPK²⁷ notamment) et de facteurs de transcriptions redox-sensibles (NFκB et AP-1). Ceux-ci sont à l'origine de la réduction de la production de collagène, de la synthèse et de l'activation de métalloprotéinases matricielles (MMPs) responsables de la dégradation du tissu conjonctif et de la sécrétion du « senescent-associated secreted phenotype » (SASP) qui favorisent le vieillissement de la peau. Les MMPs sont des enzymes protéolytiques dont le rôle physiologique est de dégrader certaines protéines de la matrice extracellulaire. Leur activation est augmentée par le stress oxydant et peut être inhibée par des antioxydants tels que les polyphénols (resvératrol, équol, ...).(60)

La peau vieillissante présente aussi une inflammation chronique.

Le vieillissement de la peau est à l'origine d'un amincissement de l'épiderme par diminution de la capacité de prolifération des cellules souches épidermiques et d'un amincissement du derme par diminution du nombre fibroblastes et de la synthèse de collagène et d'élastine provoquant des rides et une perte élasticité. (Figure 31) (60)

²⁷ MAPK : *mitogen-activated protein kinase*

Il est aussi intéressant de noter que l'expression de Nrf2 diminue avec l'âge et ainsi entraîne une diminution des réponses au stress oxydant. (51)

De plus, l'exposition solaire est à l'origine du vieillissement de la peau (comme vu précédemment : partie II.A.1.b).

Le photo-vieillessement se localise sur les parties découvertes (visage, main, nuque, ...) par des rides et un toucher rugueux associé à une perte d'élasticité de la peau. Il est décrit que le vieillissement du visage est dû pour 80% aux UV, particulièrement les UV-A. (48)

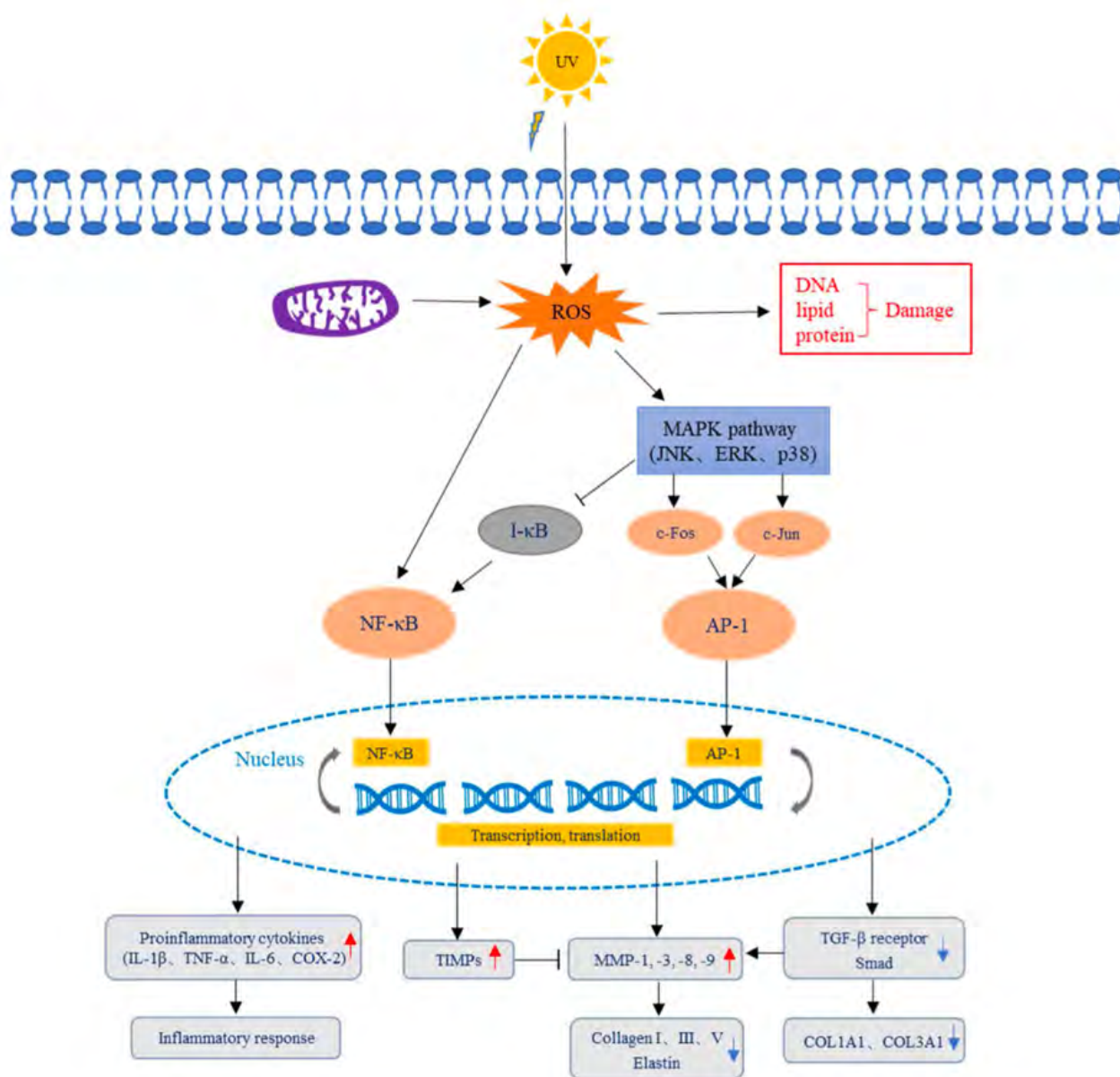


Figure 31 : *Diagramme schématique du vieillissement cutané induit par les ROS*

Abréviations de la figure :

TIMPs : Tissue inhibitors of metalloproteinases ; MMP : métalloprotéases matricielles ; TGF-β : transforming growth factor beta ; MAPK : mitogen-activated protein kinase ; AP-1: Activator Protein – 1; NFκB : nuclear factor-κB

E. Stress oxydant et pathologies

De très nombreuses pathologies ont pour origine un déséquilibre de l'homéostasie redox : maladies neurodégénératives, maladies cardiovasculaires, cancers, athérosclérose, diabète, ... Ci-dessous ne seront présentées que certaines pathologies, ainsi cette partie n'est pas exhaustive de toutes les maladies liées au stress oxydant.

1. Maladies neurodégénératives

Les démences représentent la 7^{ème} cause de mortalité à l'échelle mondiale selon l'OMS (Organisation Mondiale de la Santé) en 2020. (62)

Avec l'augmentation mondiale de l'espérance de vie, augmente aussi l'apparition de maladies liées à l'âge et, notamment, une tendance à la hausse de déclin cognitif et de troubles neurodégénératifs. Le vieillissement est associé à une inflammation chronique, aussi nommée « inflammaging », qui peut être exacerbée par le mode de vie (peu d'activité physique, habitudes alimentaires, ...). L'inflammation systémique chronique peut être à l'origine d'une perméabilité accrue de la barrière hémato-encéphalique et ainsi du développement d'une neuro-inflammation puis d'une altération des fonctions neuronales et cognitives. Parmi les causes de déclin cognitif, le stress oxydant et le dysfonctionnement mitochondrial ont été mis en cause. Le dysfonctionnement mitochondrial provoquant notamment un excès de production d'ERO. Le cerveau est un organe qui consomme beaucoup d'énergie et donc d'oxygène (20% des apports d'oxygène lui sont dédiés), cette énergie étant produite dans les mitochondries. Les mitochondries ont de nombreux rôles : métabolisme énergétique cellulaire, homéostasie redox intracellulaire, ... Le dysfonctionnement mitochondrial peut donc induire une altération neuronale et engendrer des processus neurodégénératifs. (19)

Le stress oxydant semble impliqué dans le lien entre l'exposition environnementale aux pesticides, herbicides et métaux lourds, et les facteurs de risques des mécanismes de la neurodégénérescence notamment de la Maladie d'Alzheimer (MA). (20)

L'agrégation protéique (peptide amyloïde dans la MA) contribue à l'activation de la microglie²⁸. Celle-ci conduit à une inflammation *via* la libération de cytokines pro-

²⁸ Microglie : macrophages du système nerveux central(63)

inflammatoires (TNF- α) et d'ERO. L'inflammation chronique et le stress oxydant sont à l'origine de la mort neuronale. Au niveau des parties lésées dans le cerveau des patients atteints de MA, est observé une augmentation de la quantité de lipides oxydés. Les peptides amyloïdes peuvent aussi générer du stress oxydant en produisant des radicaux libres et être à l'origine de l'accumulation de peroxyde d'hydrogène. (20)

2. Cancers

Dans les cellules tumorales la production d'ERO est augmentée car le métabolisme cellulaire est exacerbé et il y règne une hypoxie relative. Dans ces mêmes cellules les défenses antioxydantes sont élevées. Des excès d'ERO intracellulaires provoquent l'augmentation de l'activité des oncogènes mais aussi des dommages sur les lipides, protéines et ADN.

Le cancer présente de nombreuses caractéristiques, toutes influencées de diverses manières par les ERO intracellulaires : transformation cellulaire, hyper-prolifération, angiogenèse, métastase, ... (64)

La protéine p53 est une protéine suppresseur de tumeur mutée dans plus de 50% des cancers. Il s'agit d'une protéine redox qui peut être cible des ERO. Elle pourrait aussi réguler les ERO en fonctionnant en tant que facteur de transcription activant ou non la synthèse des gènes pro et antioxydants. En cas de faible quantité d'ERO intracellulaire, la p53 régule positivement les défenses antioxydantes de la cellule. Au contraire en cas de forte affluence d'ERO dans la cellule, la p53 inhibe les défenses antioxydantes et provoque l'expression des gènes pro-oxydant pour mener à la mort cellulaire. La p53 participe au contrôle de la progression du cycle cellulaire, les réparations de l'ADN, le métabolisme, la senescence, la mort cellulaire ou encore l'angiogenèse. (47)

Des mutations de Nrf2 et Keap1 ont été retrouvées dans les cellules cancéreuses, ce qui conforterait le rôle des gènes antioxydants dans la progression tumorale. (64)

Les ERO ont, en outre, été décrits comme participant à la réponse des traitements par chimiothérapies et radiothérapies par leur rôle dans la survie cellulaire et dans les cascades de signalisation de mort cellulaire. (47)

3. Athérosclérose

L'athérosclérose est une maladie inflammatoire chronique lentement évolutive à l'origine de cardiopathies ischémiques et d'accidents vasculaires cérébraux. (20)

Les cardiopathies ischémiques représentent la première cause de mortalité à l'échelle mondiale en 2020.(62)

Selon la définition de l'OMS de 1958 il s'agit d'une pathologie qui est « une association variable de remaniements de l'intima des grosses et moyennes artères, consistant en une accumulation segmentaire de lipides, de glucides complexes, de sang et de produits sanguins, de tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout accompagné de modifications de la média ». La formation de plaques athéromateuses diminue la lumière artérielle. La rupture des plaques athéromateuses conduit à l'ischémie. Le rôle du stress oxydant dans l'athérosclérose repose sur l'oxydation des LDL qui a un haut pouvoir athérogène et sur la production d'ERO (notamment $O_2^{\bullet-}$ et H_2O_2) dans les cellules endothéliales qui favorisent l'athérogénèse. Les lésions évoluent avec l'âge depuis l'enfance.(20)

III. Mécanismes antioxydants des polyphénols : théories et controverses

Les mécanismes antioxydants des polyphénols sont détaillés dans cette partie. Les éléments introduits et définis dans les deux premières parties sont ainsi mis en lien. La dualité de l'activité antioxydante des polyphénols et les controverses qu'elle soulève sont présentées.

Les techniques pour mesurer l'activité antioxydante sont d'abord renseignées.

A. Mesurer l'activité antioxydante

Durant les dernières années, l'étude de l'activité antioxydante des aliments s'est diversifiée et amplifiée face aux possibles implications en santé humaine. La mesure de l'activité antioxydante d'un aliment ou d'un composé naturel doit se baser sur plusieurs méthodes de référence.

Les méthodes d'évaluation de l'activité antioxydante sont classées en deux grands groupes selon les mécanismes utilisés : les méthodes basées sur le transfert d'hydrogène (ORAC²⁹ par exemple) et les méthodes basées sur le transfert d'électrons (par exemple et parmi les plus utilisés : DDPH³⁰, TEAC³¹), les mécanismes sont détaillés ci-dessous. (53,54)

Aujourd'hui, il est reconnu que le pouvoir antioxydant ne peut être limité au piégeage radicalaire. Ce dernier reste néanmoins une part de l'action antioxydante car il est capable d'agir rapidement pour limiter une oxydation. (55)

In vivo, de nombreux autres mécanismes entrent en jeu pour stimuler les défenses antioxydantes endogènes. Les mécanismes sont : la régulation des enzymes antioxydantes ; la modulation de signalisations redox intracellulaires ; la régulation de l'expression de certains gènes. La mise en place de ces effets est beaucoup plus lente. (55)

²⁹ ORAC: Oxygen Radical Antioxidant Capacity

³⁰ DDPH: 2,2-Diphenyl-1-picrylhydrazyl

³¹ TEAC: Trolox equivalent antioxidant capacity

De plus, *in vivo*, de nombreux paramètres tels que la lipophilie ou la biodisponibilité entrent en jeu. Ainsi, des études *in vivo* permettraient d'évaluer avec justesse le pouvoir antioxydant de composés. Les tests d'activité antioxydante cellulaire (CAA : Cellular Antioxidant Activity assays) permettent d'étudier les propriétés d'un échantillon au niveau global de la cellule.(55)

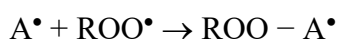
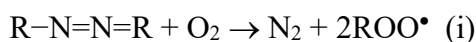
Les tests chimiques sont toujours indispensables par leur bas coût pour permettre le dépistage du potentiel antioxydant d'un échantillon de produits naturels. De plus, les tests chimiques sont complémentaires aux tests CAA et peuvent présenter des résultats divergents.

Aussi, un extrait naturel peut présenter de nombreuses molécules qui peuvent agir en synergie. (55)

1. Méthode chimique : mesure du pouvoir antioxydant par la capacité à piéger les radicaux libres (outil ORAC)

Classiquement, le pouvoir antioxydant d'une molécule était mesuré par l'outil ORAC (test proposé par le ministère de l'Agriculture américain (65)), une méthode *in vitro* basée sur des réactions chimiques, qui consiste à associer le pouvoir antioxydant à la capacité d'une molécule à piéger les radicaux libres. Développée en 1993, la méthode ORAC est basée sur une mesure de fluorescence qui est associée à l'activité antioxydante d'un composé. La méthode utilise une protéine P (β -phycoérythrine puis fluorescéine (depuis 2001)) fluorescente et dont la fluorescence disparaît lorsqu'elle change de conformation suite à des dommages oxydatifs (ii) (dus à des radicaux peroxydes (ROO^\bullet) produits (i)). La technique consiste à mesurer l'activité antioxydante d'une molécule notée A mise en contact avec les ROO^\bullet (iii). Il permet ainsi d'évaluer sa capacité à protéger les protéines de dommages oxydatifs.

Les réactions en jeu lors de la méthode ORAC sont les suivantes :



L'intensité de la fluorescence décroît au contact des radicaux libres. À l'ajout d'un composé antioxydant A la décroissance doit s'arrêter. Les résultats sont exprimés en équivalent Trolox et calculés à partir d'aire sous la courbe (AUC : area under curve) de l'intensité de fluorescence en fonction du temps.

Le Trolox (acide 6-hydroxy-2,5,7,8-tétraméthylchroman-2-carboxylique) est un analogue soluble de l' α -tocophérol (un des isoformes de la vitamine E). Il est utilisé comme référence et contrôle positif pour les mesures d'activité antioxydante.(53,54)

Il existe d'autres méthodes basées sur le transfert de proton (non détaillées ici), pour les citer : TRAP (Total radical trapping antioxidant parameter) ; l'inhibition de l'oxydation induite des LDL ; TOSCA (Total radical scavenging capacity assay) ; test de blanchiment du β -Carotène et test de chimiluminescence. (66)

2. Autres méthodes chimiques pour déterminer la capacité à piéger les radicaux libres d'un antioxydant

D'autres méthodes, basées sur le transfert d'électrons vers un radical stable, sont utilisées pour évaluer la capacité à piéger les radicaux libres d'un antioxydant. Ces méthodes ne seront pas détaillées ici et sont par exemple : les test TEAC; DDPH; ABTS $^{\bullet+}$ (2,2-Azinobis 3-ethylbenzthiazoline-6-sulfonic acid) ; DMPD $^{\bullet+}$ (*N,N*-Dimethyl-p-phenylenediamine). (66)

3. Test pour déterminer la chélation d'ions métalliques par un antioxydant

Pouvoir chélater le Fe^{2+} ou le Cu^+ permet d'éviter la réaction de Fenton pourvoyeuse de radicaux libres (voir ci-après).

Des tests spectrophotométriques permettent de déterminer la capacité d'un antioxydant à chélater le Fe^{2+} ou le Cu^+ . Par exemple un extrait à évaluer en tant qu'antioxydant est mis en présence de Fe^{2+} puis est ajouté la ferrozine connue pour chélater le Fe^{2+} (s'il n'est pas déjà complexé) et former un complexe coloré. (66)

4. Test d'activité antioxydante cellulaire (CAA)

Le test d'activité antioxydante cellulaire (CAA) implique des cultures cellulaires pour étudier et reproduire les actions antioxydantes des échantillons *in vivo*. Ces tests reposent sur la mesure de l'action antioxydante des échantillons dans les conditions physiologiques et dans la complexité d'une cellule donc notamment *via* l'activation des facteurs de transcription redox, l'inhibition des oxydases et l'activation d'enzymes antioxydantes. (55)

K.L. Wolfe et R.H. Liu ont mis au point cette méthode publiée en 2007 pour l'appliquer sur les aliments et les compléments alimentaires. Le test utilise initialement des cellules d'hépatocarcinome humain (HepG2) chargées de DCFH₂ (dihydrodichloro-fluorescéine) qui s'oxyde en DCF (dichloro-fluorescéine) en présence de radicaux peroxydes (ROO•). Les cellules sont exposées au AAPH³² qui produit un flux de ROO•. Le principe du test repose sur la mesure de la capacité d'un composé à prévenir l'oxydation intracellulaire du DCFH₂. La fluorescence est mesurée sur un échantillon contrôle (C) et sur un échantillon traité par le composé étudié (E). La valeur du test CAA est calculée par le rapport des aires sous les courbes mesurées sur les deux échantillons : $CAA = 1 - \left(\frac{f_C}{f_E}\right)$. Le résultat est exprimé en équivalents μmol de quercétine pour 100 μmol de composé ou pour 100 g de produits purs.

Ainsi ce test permet d'observer la réaction de l'antioxydant dans la cellule dans son ensemble. Face à un stress oxydant, théoriquement le composé antioxydant peut :

- Piéger le radical ROO• et limiter la peroxydation lipidique dans la membrane ;
- Éviter la formation de ROO• en interagissant avec la AAPH ;
- Concurrencer DCFH₂ pour réagir avec les ERO de la cellule ;
- Réagir avec ROO• pour prévenir la formation d'autres ERO ;
- Inhiber la voie de signalisation redox menant à la synthèse de ERO pouvant oxyder DCFH₂.

D'autres cellules que HepG2 ont été utilisées et des résultats différents ont été trouvés pour un même composé antioxydant. Par exemple pour les érythrocytes, cellules sans noyau ni mitochondries, la réponse antioxydante est différente.

Ce test ne permet pas de déterminer précisément le mécanisme antioxydant emprunté par la molécule testée. (55)

5. Étude de l'action d'un antioxydant sur l'oxydation des LDL

La peroxydation lipidique médiée par les ERO ayant lieu dans les LDL est reproduite *in vitro* et est suivie par spectroscopie UV. Après avoir traité les LDL pour initier la peroxydation lipidique, un temps de latence est observé correspondant à l'action des antioxydants endogènes présents dans les cellules. La mesure *in vitro* de la diminution du temps de latence est effectuée pour déterminer l'action antioxydante d'un composé ajouté. (55)

³² AAPH: 2,2'-Azobis (2-methylpropionamide) hydrochloride

6. Régulation enzymatique d'un antioxydant

Le stress oxydant et les ERO qui en sont à l'origine ne sont pas tous des radicaux libres. De plus, comme vu précédemment certains ERO sont régulés par des enzymes. Une capacité intéressante d'un antioxydant serait d'augmenter l'activité de ces enzymes pour accroître leur potentiel de détoxification des ERO. Par exemple, le métabolisme du glutathion est important pour maintenir la balance redox cellulaire et il est régulé par la glutathion réductase. Cette enzyme permet la production de GSH³³ à partir de GSSG³⁴. La glutathion réductase permet aussi de recycler la glutathion peroxydase (Gpx vu ci-dessus, enzyme permettant de détoxifier le peroxyde d'hydrogène). Le ratio GSH/GSSG est un indice du stress oxydatif. (55)

B. Polyphénols antioxydants

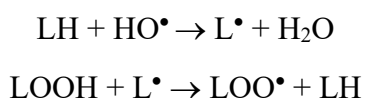
Les polyphénols ont d'abord été considérés antioxydants, uniquement par leur capacité de donneur d'hydrogène à l'acide déhydroascorbique permettant d'économiser la vitamine C. (3) Puis, le pouvoir antioxydant des polyphénols a été essentiellement et simplement associé au piégeage de radicaux libres. (55)

L'action antioxydante des polyphénols prend maintenant en compte d'autres mécanismes qui limitent la formation d'ERO (inhibition enzymatique) ou favorise la production de défenses antioxydantes (activation de facteurs de transcription). (49)

1. Polyphénols antioxydants : piègeur de radicaux libres

Les fonctions phénols des polyphénols ont la capacité de libérer un ion H⁺ et de le donner à un radical libre puis de se stabiliser par mésomérie. Les polyphénols bloquent ainsi la propagation d'une chaîne d'oxydation.

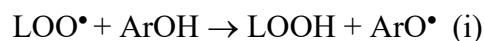
En effet, un peroxyde lipidique de structure LOO[•] (produit par autoxydation des lipides LH voir ci-dessus) a tendance à propager la chaîne de réactions radicalaires suivante :



³³ GSH : Glutathion (réduit)

³⁴ GSSG : Glutathion oxydé

Dans ce cas, les polyphénols ArOH agissent comme antioxydant en rompant cette chaîne par deux moyens : le transfert d'H⁺ (i) (1,5) et le transfert d'électron célibataire (ii) (1):



La présence de groupements électrophiles en *ortho* et *para* du groupement hydroxyle du phénol favorise le transfert d'H⁺ (i) à un radical libre, plus la liaison O-H du phénol est faible plus facile sera le transfert d'H⁺. (1) (5)

L'efficacité de l'action antioxydante d'un polyphénol dépend de la rapidité du transfert du H⁺ et de la stabilité du radical ArO[•] obtenu. Ces deux propriétés sont conditionnées par plusieurs caractéristiques dans la structure du polyphénol ArOH qui jouent sur l'énergie de dissociation des liaisons O-H des hydroxyles : la présence, le nombre et la position relative des fonctions hydroxyles ; l'implication des fonctions hydroxyles dans des liaisons hydrogènes intramoléculaire ; la délocalisation électronique. (1)

Par exemple, parmi les flavonoïdes la présence d'un cycle B de type catéchol semble être un des facteurs influençant le plus l'activité antioxydante. Ainsi les flavonols serait plus antioxydants que les flavones, à la seule condition que le 3-OH du cycle C reste non glycosylé. Le quercétol est donc un puissant antioxydant sauf lorsqu'il est glycosylé (rutine, hétéroside de quercétol, voir Figure 32). (1)

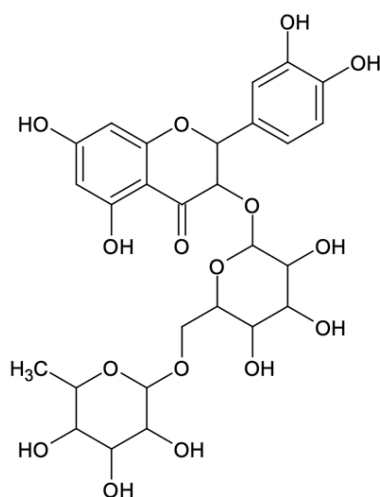


Figure 32 : Rutine

2. Rôle antioxydant des polyphénols par complexation

L'activité d'un polyphénol vis-à-vis des radicaux libres dépend de sa structure : plus il possède de groupements hydroxyles plus il sera capable de piéger des ions métalliques. (49) Les polyphénols peuvent aussi être à l'origine de la chélation de cations bivalents tels que le Fe^{2+} et le Cu^+ , ce qui permet d'éviter la réaction de Fenton à l'origine de la production du très réactif radical hydroxyle (1) :



La chélation de Fe^{2+} permet aussi de limiter la peroxydation des lipides. (5)

Le resvératrol peut complexer le Fe^{2+} comme représenté sur la Figure 33. (66)

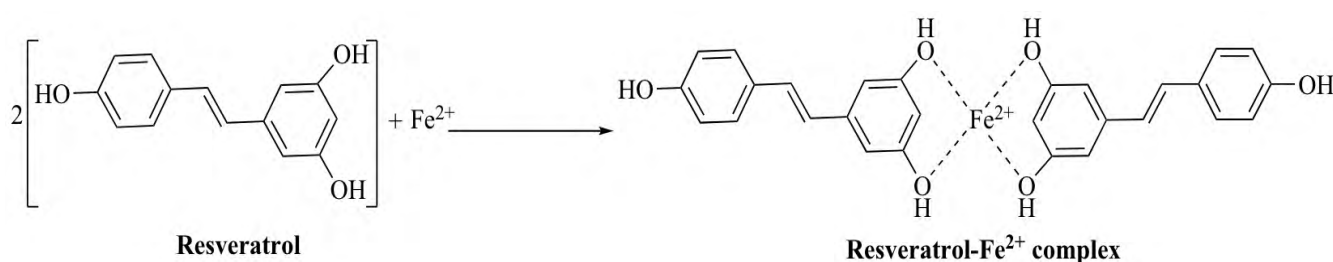


Figure 33 : Complexe resvératrol/ Fe^{2+}

3. Polyphénols antioxydants par régulation de la voie du Nrf2

Le facteur de transcription Nrf2 est aussi appelé « régulateur principal » de la réponse antioxydante cellulaire car capable de réguler l'expression de gènes codant notamment pour des enzymes antioxydantes mais aussi jouant des rôles dans la réponse immunitaire, l'inflammation, carcinogénèse, déclin cognitif, ... La dérégulation des gènes modulés par Nrf2 fournit une explication au lien, direct ou indirect, entre le stress oxydant et de très nombreuses pathologies. Ce lien que représente le Nrf2 peut suggérer que les systèmes immunitaires et inflammatoires nécessitent une protection antioxydante accrue. (51)

Il a été démontré que la curcumine (particulièrement présente dans *Curcuma longa* L.) et le quercétol (présent par exemple dans *Camellia sinensis* (L.) Kuntze) ont un effet antioxydant *via* l'activation de Nrf2. (55) Le resvératrol ou encore les acides gallique et férulique augmentent aussi l'activation de Nrf2. (16)

Le resvératrol (raisin, cacahuète, ...) potentialise l'expression de Nrf2 en dissociant le facteur de transcription de sa protéine chaperonne Keap1 ce qui implique la translocation nucléaire de Nrf2 et sa liaison aux séquences ARE. Cette dissociation Nrf2/Keap1 passe aussi par l'augmentation de l'interaction entre Nrf2 et p62. Le resvératrol agit aussi indirectement sur Nrf2 *via* d'autres voies et d'autres cibles (MAPK, SIRT1³⁵). Le resvératrol peut aussi supprimer la voie Akt/ERK1/2 inhibant l'activation de Nrf2.

L'activation de Nrf2 par le resvératrol est donc multiple, le mécanisme principal étant la dissociation Nrf2/Keap1. (Figure 34)(67)

Le resvératrol permettant la liaison de Nrf2 aux séquences ARE provoque la transcription des gènes associés codant pour des enzymes antioxydantes notamment (voir Partie II).

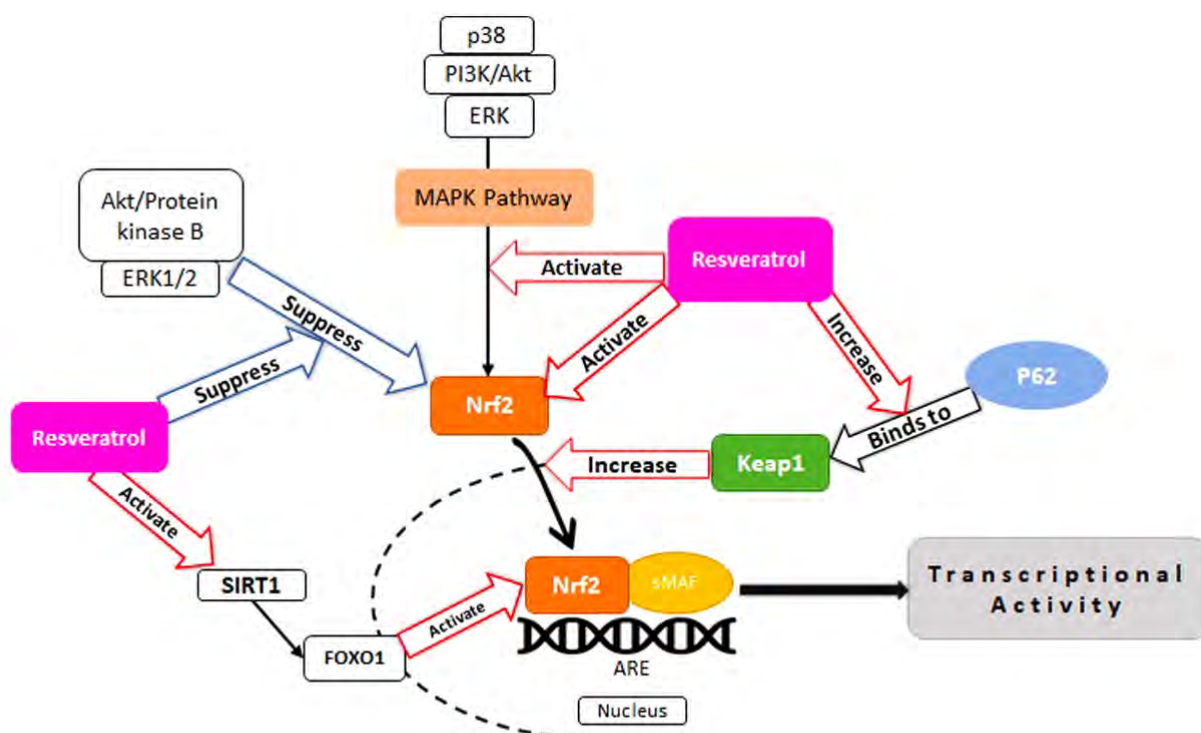


Figure 34 : Mécanisme d'activation de Nrf2 par le resvératrol

Abréviations de la figure :

PI3K: phosphatidylinositol 3-kinase; Akt : Protein Kinase B ; ERK : signal-regulated protein kinase ; sMAF : small musculoaponeurotic fibrosarcoma oncogene homologue

Le resvératrol en tant qu'activateur de la voie Nrf2/ARE provoque la diminution de l'inflammation et du stress oxydant en impliquant de nombreuses voies, enzymes et médiateurs. Il supprime indirectement l'action inhibitrice de NFκB sur les enzymes antioxydantes (GPx, SOD, ...) et la stimulation de NFκB sur les cytokines inflammatoires (TNFα, ...) qui agissent comme médiateurs de l'inflammation. Le resvératrol active aussi la voie SIRT1/AMPK diminuant ainsi l'expression des cytokines inflammatoires. Encore, les MMPs favorisant le

³⁵ SIRT1 : *Deacetylase Sirtuin 1*, enzyme favorisant la survie cellulaire par inhibition de p53

vieillesse de la peau (détaillé en partie II) sont inhibées par le resvératrol. Ainsi par toutes ces actions, le resvératrol permet aux cellules de résister au stress oxydant (voir Figure 35). (60)

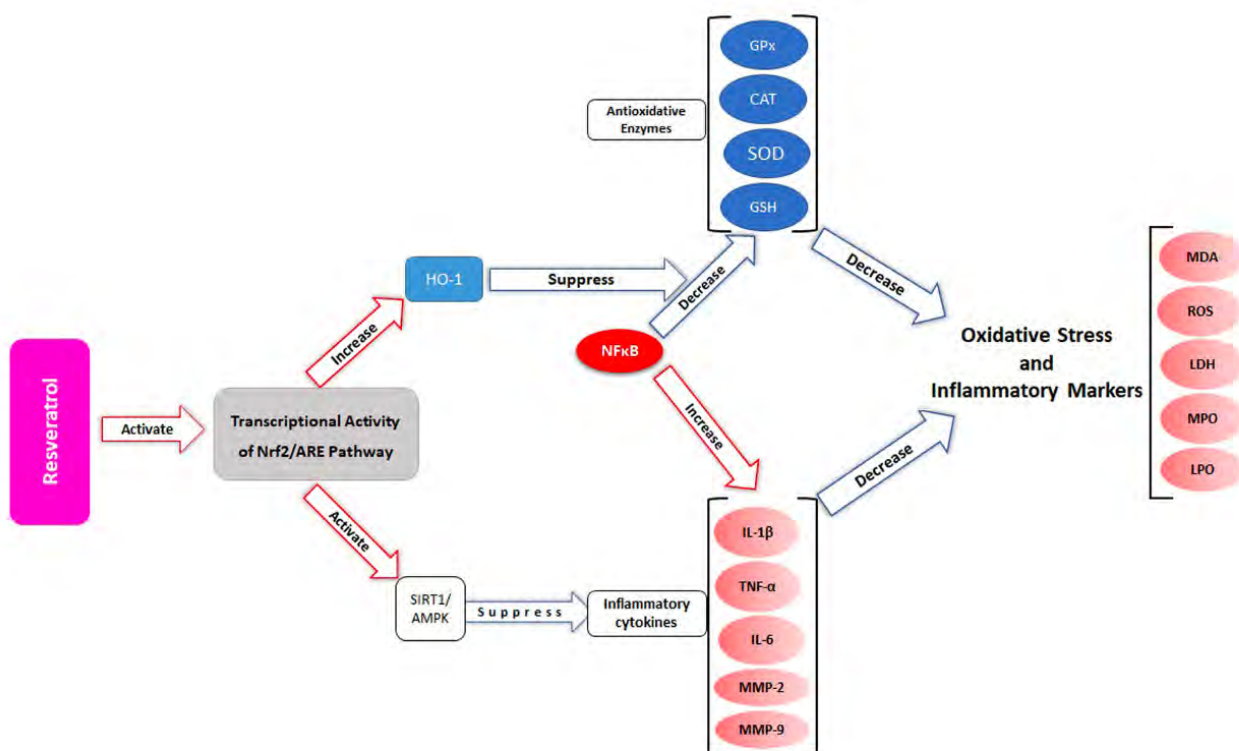


Figure 35 : Conséquences de l'activation de Nrf2 par le resvératrol

Abréviations de la figure:

HO-1 : Hème Oxygénase 1 ; GPx : Glutathion Peroxydase ; CAT : Catalase ; SOD : Superoxyde Dismutase ; GSH : Glutathion ; IL1β, IL6 : Interleukines ; TNFα : Tumor Necrosis Factor alpha ; MMPs : Métalloprotéases Matricielles ; MDA : Malondialdéhyde ; ROS = ERO : espèces réactives de l'oxygène ; LDH : Lactate Déshydrogénase ; MPO : Myélopéroxydase ; LPO : Peroxydase (peroxydation lipidique)

L'activation d'enzymes antioxydantes passe par l'activation par le Nrf2 de la séquence ARE en amont des gènes codant pour ces enzymes. Les polyphénols sont donc antioxydants en tant qu'inducteur de la transcription d'enzymes antioxydantes. (16)

Les anthocyanes sont aussi capables d'améliorer la réponse antioxydante cellulaire en activant les enzymes tels que les glutathion peroxydases permettant la détoxification du peroxyde d'hydrogène. (16)

D'autres facteurs de transcription redox sensibles sont cibles des polyphénols.

Le resvératrol, les flavan-3-ols du thé, la curcumine ou encore le quercétol inhibent l'activation de AP-1. (16)

L'inhibition de l'activation de NFκB provoque une réponse anti-inflammatoire et antioxydante. La curcumine et un extrait de myrtille testées en incubation cellulaire ont démontré ces actions. (55)

C. Dualité de l'action des polyphénols et controverse

Alors que les polyphénols ont des propriétés antioxydantes largement démontrées et utilisées en prévention de pathologies, certaines études démontrent que l'apport exagéré d'antioxydants pourrait aussi avoir des effets délétères sur la santé humaine selon leur dosage ou encore leur biodisponibilité. (55)

Les polyphénols présentant un motif catéchol et/ou pyrogallol peuvent aussi exercer un effet pro-oxydant par exemple en réduisant les ions Cu^{2+} ou Fe^{3+} qu'ils chélatent et fournissant ainsi les ions réduits nécessaires à la réaction de Fenton (produisant le radical hydroxyle : $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{Cu}^+ \rightarrow \text{Cu}^{2+} + \text{HO}^\bullet + \text{HO}^-$) provoquant soit un stress oxydant, soit une induction des défenses antioxydantes cellulaires. En présence d' O_2 , le motif catéchol est transformé en orthoquinone de réactivité et toxicité multiple, notamment pour l'ADN. (Figure 36) (1)(3)

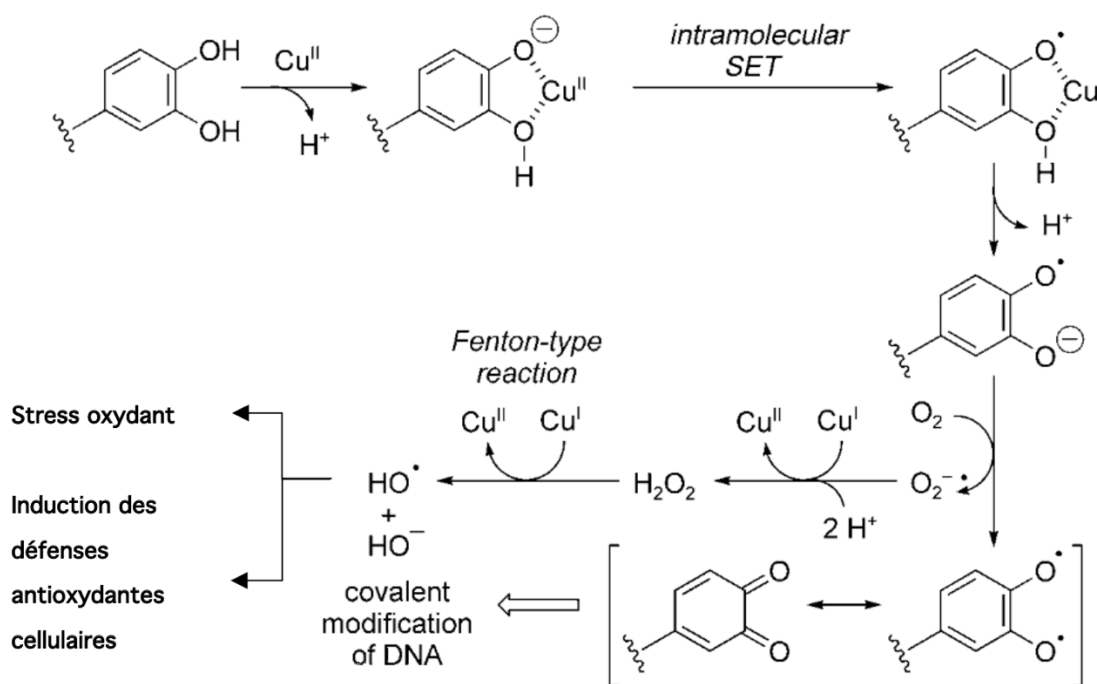


Figure 36 : Exemple de mécanisme pro-oxydant des polyphénols (1)(3)

Ici réside toute la complexité et la dualité de l'action des polyphénols. Ils sont à la fois antioxydants et pro-oxydant, piègeur et producteurs de radicaux libres en cas d'apports massifs dans la cellule. La chélation des ions Cu^{2+} et Fe^{3+} limite la réaction de Fenton et sa production de radicaux libres mais, en cas de dose élevée en polyphénols à résidus catéchol, les ions chélatés sont aussi réduits par ce résidu catéchol devenant eux-mêmes initiateurs de la réaction de Fenton.

La question est donc : dans quels cas les polyphénols sont-ils pro-oxydants et dans quelles situations sont-ils antioxydants ? La solution est complexe et dépend de très nombreux facteurs à propos des polyphénols et de l'environnement réactionnel : structures chimiques particulières, réactivité chimique (notamment sur le phénol comme décrit ci-dessus), potentiel redox vis-à-vis des composés avec lesquels ils réagissent, concentration intracellulaire, solubilité, biodisponibilité dont la métabolisation, autres caractéristiques du milieu (pH, concentrations en ions métalliques, type cellulaire, composition chimique, ...), ... (1)

Une étude a par exemple montré cette dualité. Certains polyphénols en faible concentration dans les cellules physiologiques auraient des propriétés antioxydantes et un rôle de prévention du cancer. Ces mêmes polyphénols en plus grande concentration dans les cellules cancéreuses - où le niveau de stress oxydant est donc plus élevé - pourraient agir comme pro-oxydants, augmentant la production de ERO et la cytotoxicité *via* cassure de l'ADN. (1)

Une autre étude récente a montré la potentielle utilisation des polyphénols dans la thérapie cancéreuse par leur action cette fois-ci inhibitrice de la voie Nrf2. En effet dans les cellules cancéreuses la synthèse d'enzymes antioxydantes est proportionnelle à l'augmentation du stress oxydant. Pour cela la voie Nrf2 est très activée. Cependant il a été démontré que l'activation excessive de Nrf2 et des défenses antioxydantes de la cellule sont à l'origine de résistances vis-à-vis des traitements anticancéreux. Le Nrf2 a donc une action paradoxale sur les cancers et les polyphénols auraient à la fois un rôle préventif de l'oncogenèse et un rôle éventuellement d'aide en thérapie anticancéreuse. L'inhibition du Nrf2 serait à l'origine d'une sensibilité accrue des cellules cancéreuses aux traitements anticancéreux. Des résultats montrent que les flavonoïdes provenant d'un extrait de cannelle (*Cinnamomi cortex*, *Cinnamomum verum* J.S.Presl (68)) inhibent par exemple la translocation nucléaire du Nrf2. (69)

IV. Quelques applications du pouvoir antioxydant des polyphénols

Les polyphénols ont des propriétés antioxydantes utilisées en nutrition, en prévention des pathologies humaines et en cosmétique.

Cette partie est une synthèse et illustre les parties précédentes avec quelques exemples.

A. Impact de l'action antioxydante des polyphénols dans la prévention de certaines pathologies

Aujourd'hui les polyphénols sont reconnus pour leur protection vis-à-vis de pathologies cardiovasculaires, neurodégénératives ou cancéreuses. Les mécanismes d'action des polyphénols sont basés sur leur propriété redox et leurs interactions directes avec des enzymes, des récepteurs cellulaires ou des facteurs de transcription. Ces interactions permettent de moduler la croissance et la prolifération cellulaire, l'apoptose, l'angiogenèse ou encore les réponses immunitaires. (1)

1. Prévention des pathologies neurodégénératives

De nombreuses études ont montré le lien entre stress oxydant et déclin cognitif. Des études précliniques ont été réalisées montrant des effets positifs potentiels sur le déclin cognitif par la consommation alimentaire de polyphénols, des études cliniques seraient nécessaires pour en établir l'utilisation thérapeutique.

Il a été démontré que le quercétol présent dans de nombreuses plantes présenterait une action antioxydante directe par piégeage de radicaux libres et indirecte en modulant les voies de Nrf2 et NFκB. Le lien entre stress oxydant et dysfonctionnement cognitifs a été montré par de nombreuses études. D'autres études réalisées *in vivo*, *in vitro* et chez l'humain démontrent les propriétés neuroprotectrices du quercétol. (19)

Les isoflavones (génistéine, daidzéine, ...) trouvées dans plusieurs espèces de Fabaceae tels que le soja, les fèves et les haricots ou encore dans le kudzu³⁶, auraient aussi un rôle de neuroprotection par leur activité antioxydante au niveau du cerveau notamment en activant les mécanismes antioxydants et en protégeant l'intégrité mitochondriale.

Les myrtilles qui contiennent des anthocyanidols (cyanidol, pélargonidol, ...) ont été proposées par de nombreuses études pour leur prévention du déclin cognitif et des pathologies neurodégénératives liées à l'âge. Les anthocyanidols peuvent parvenir jusqu'au SNC et traverser la BHE au niveau de l'hippocampe et du néocortex. (19)

Il a été démontré que le resvératrol est capable de favoriser la dégradation intracellulaire des peptides β -amyloïde jouant un rôle central dans la maladie d'Alzheimer. Plusieurs études épidémiologiques ont aussi été réalisées et indiqueraient qu'une consommation modérée de vin serait liée à une incidence plus faible de la maladie d'Alzheimer. Le resvératrol est aussi un activateur indirect (*via* Nrf2) et direct de l'enzyme SIRT1 (présentée partie III). Il a été démontré que la sirtuine 1 (SIRT1) protège de la neurodégénération liée à l'âge. (1)

La neuroprotection pourrait être augmentée par l'utilisation d'antioxydants.

Des études ont porté sur les effets protecteurs des polyphénols de l'extrait de *Ginkgo biloba*. Un ralentissement de la progression de la Maladie d'Alzheimer a été observé et serait lié à son action antioxydante et activatrice des enzymes diminuant les ERO. (20)

Il a été démontré que la curcumine a une action neuroprotectrice sur des modèles cellulaires et animaux. Des études (durant un à dix-huit mois) randomisées en double aveugle versus placebo chez des adultes sains ont montré que la consommation quotidienne de curcumine (80 à 180 mg/jour) a un effet positif significatif sur la mémoire. L'action antioxydante neuroprotectrice de la curcumine est multimodale : piégeage de radicaux libres, chélation des métaux, activation de Nrf2, ... (19)

Les études sur l'action préventive des polyphénols dans les pathologies neurodégénératives présentent certaines limites : le mécanisme d'action des polyphénols sur la santé cognitive ne serait pas complètement élucidé ; les polyphénols composent un groupe très vaste dont la pharmacocinétique et la pharmacodynamie varient selon les molécules, aucune posologie efficace standard ne peut être associée à l'intégralité des polyphénols ; la prévention basée sur

³⁶ Kudzu : aussi nommé Vigne japonaise (70)

un régime alimentaire ne permet pas de dissocier l'action préventive spécifique des polyphénols par rapport aux autres molécules présentes dans les aliments (vitamines, ...) ; la composition du microbiote intestinal peut aussi influencer le système nerveux central, les polyphénols agissant sur la composition du microbiote il pourrait y résider un action indirecte de prévention de pathologies neurodégénératives. (19)

2. Prévention de pathologies cancéreuses

Les propriétés antioxydantes du resvératrol ont aussi été décrites comme capables d'agir sur les tumeurs à différents stades : initiation, promotion et progression. Il peut aussi agir *via* de nombreuses voies sur le cycle cellulaire et éventuellement provoquer l'apoptose cellulaire, par exemple en activant la protéine « suppresseur de tumeur » p53. En outre il peut moduler les voies de certains facteurs de transcription comme Nrf2 ou NFκB pour limiter la prolifération tumorale. Ces différentes propriétés sont doses-dépendantes. (1)

La curcumine et l'EGCG ont été étudiées et montrent ces mêmes propriétés. (1)

3. Prévention des pathologies coronariennes : athérosclérose

Certaines études démontrent l'action antioxydante du resvératrol (largement présent dans le vin) comme inhibiteur de la peroxydation des LDL et de l'agrégation plaquettaire protégeant ainsi des pathologies coronariennes. D'autres études contredisent ces théories ne confirmant pas le puissant rôle antioxydant du resvératrol et attribuant cette propriété seulement à certains de ses dérivés. (1)

4. Prévention d'autres pathologies

Des études récentes montrent que les propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et neuroprotectrices seraient potentiellement intéressantes pour réduire les symptômes liés aux stress, voire l'anxiété. Les flavonoïdes pourraient présenter une activité antidépressive et peuvent réduire les comportements induits par le stress.

Le pastel (*Isatis tinctoria* L., Brassicaceae) est une plante tinctoriale répandue dans le monde entier. La racine et les feuilles de pastel sont utilisées dans les médecines traditionnelles occidentale et orientale. Les feuilles de pastel possèdent une concentration élevée en flavonoïdes. Elles ont été évaluées pour leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, neuroprotectrices et pour réduire les symptômes anxieux et liés aux stress. L'activité

antioxydante du pastel par piégeage radicalaire a été démontrée. Une étude réalisée sur l'extrait de feuilles de pastel administré à des souris montre une diminution des troubles comportementaux et cellulaires induits par le stress par régulation de la voie neuro-oxydative. (71)

B. Nutrition : les polyphénols sources d'antioxydants dans l'alimentation

L'OMS recommande d'augmenter la consommation de fruits et légumes pour réduire la survenue de pathologies comme le diabète, les maladies cardiovasculaires, les maladies respiratoires chroniques ou le cancer. (34)

D'après le plan national nutritionnel santé (PNNS), Santé Publique France *via* Mangerbouger.fr rappelle dans « L'essentiel des recommandations sur l'alimentation » de 2019 l'importance de manger « au moins cinq fruits et légumes par jour qui apportent des antioxydants, des vitamines et des minéraux ». (72)

Les antioxydants des fruits et légumes sont très nombreux, il n'y a pas que la classe des polyphénols, ce sont aussi des vitamines (notamment vitamines C et E) ; des caroténoïdes (pigment jaune à rouge, par exemple le lycopène des tomates ou des fraises, etc) ; des minéraux ou oligoéléments (sélénium, cuivre, zinc). Les oligoéléments ont des rôles de cofacteurs dans l'activité de certaines enzymes antioxydantes. (7)

Les polyphénols peuvent aussi être associés aux fibres alimentaires d'après la définition des fibres alimentaires de l'ANSES (ANSES³⁷ 2002) : « les fibres alimentaires peuvent être (...) des polymères glucidiques d'origine végétale, associés ou non dans la plante, à de la lignine ou à d'autres constituants non glucidiques (polyphénols, (...)) ». (73)

Les polyphénols des aliments sont pour majorité des flavonoïdes. Il y a également de nombreux acides phénoliques (notamment en tant que produits de dégradation des flavonoïdes). (16)

³⁷ ANSES : Agence Nationale de Sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail

Une base de données existe, proposée par l'USDA (U.S. Department of Agriculture) quant à la teneur en flavonoïdes de 506 aliments et dont la dernière version date de 2015. (5,74)

Les flavonoïdes et anthocyanes sont aussi des colorants de nombreux fruits et légumes. Par exemple les oignons jaunes, poivrons verts ou agrumes possèdent des flavonoïdes tandis que de nombreuses baies tels que les framboises ainsi que les aubergines, prunes ou raisins sont constituées d'anthocyanes. « Manger coloré, c'est donc manger antioxydant³⁸. » (65)

Les polyphénols sont d'ailleurs aussi utilisés comme colorants alimentaires : E100 (curcumine), E163 (anthocyanes).(75)

La présence de polyphénols dans les aliments et boissons est à l'origine de caractéristiques organoleptiques plus ou moins recherchées : couleur, amertume et astringence. De plus ils présentent des atouts nutritionnels et pharmacologiques qui seront détaillés ci-après. (5)

L'astringence des aliments riches en polyphénols peut être atténuée voire supprimée. L'astringence est souvent une caractéristique du fruit jeune qui disparaît avec la maturité. Il existe deux mécanismes pour limiter l'astringence.

Le premier cas concerne les fruits comme les mûres et les framboises (*Rubus spp.*), composées de tanins hydrolysables. La maturation des fruits accumule les pectines issues de l'hydrolyse des parois cellulaires. Les pectines se lient aux tanins et entrent en compétition avec les protéines salivaires, L'astringence est ainsi évitée car la liaison des tanins aux protéines salivaires est minimisée car liés aux pectines (voir Partie 1).

Le second cas est très caractéristique chez le kaki (*Diospyros kaki*, partie IV.E). Les tanins du kaki agissent avec l'acétaldéhyde pour former des polymères insolubles ainsi les tanins ne peuvent réaliser le mécanisme d'astringence. Le kaki a plusieurs variétés différenciées selon l'astringence à maturité. L'acétaldéhyde s'accumule dans le fruit avec la maturation (ou des traitements tel que la congélation). (5)

Dans la même idée de réduire l'astringence : l'ajout de lait apporte des protéines qui vont se complexer aux tanins. Cette technique est notamment utilisée pour le thé.

De même, pour diminuer l'astringence il est aussi possible de broyer les aliments, d'en faire une compote par exemple, dans ce cas les tanins sont libérés de leurs vacuoles et entrent en contact avec les diverses protéines cellulaires et se complexent.

³⁸ Comme vu précédemment il est question de tous les antioxydants colorés, non seulement les polyphénols mais aussi les caroténoïdes, ...

Enfin, le gel (ou la congélation) peut aussi provoquer cette libération des tanins dans les cellules ; le phénomène est observé avec les prunelles qui deviennent comestibles en perdant leur astringence après les premières gelées. (9)

Les boissons telles que le thé, café et vin rouge sont parmi les plus grandes sources de polyphénols. Certains fruits (baies, raisins, pommes) et l'oignon possèdent aussi de nombreux polyphénols tout comme l'huile d'olive, le cacao ou encore des épices tel que le curcuma. (19)

Les aliments contiennent un mélange très diversifié et complexe de différents polyphénols, même au sein d'une même espèce la composition phénolique varie selon les variétés notamment quant à leur teneur. La variation de la teneur en polyphénol d'un aliment est due à leur élimination par fractionnement ou leur dégradation, oxydation. La culture (exposition au soleil, agression climatique ou de nuisibles), la préparation culinaire (épluchage, cuisson, ...) et la transformation industrielle (tel que le broyage) modifient aussi la teneur en polyphénols d'un aliment. (5)

1. Fruits et légumes

Les fruits et légumes sont l'une des principales sources polyphénols alimentaires.

Exemples parmi les fruits

Les petites baies telles que la myrtille, le cassis ou l'açaï sont riches en anthocyanosides et réputés antioxydants.

L'açaï (*Euterpe oleraceae* Mart., Arecaceae), fruit comestible d'un grand palmier d'Amérique du Sud, est composé de nombreux polyphénols : anthocyanosides, acides phénols, flavonoïdes, lignanes, proanthocyanidols et est reconnu antioxydant. (3)

Les anthocyanidols sont à l'origine de couleur des baies et « fruits rouges ». Certaines baies possèdent jusqu'à 7,5 g/kg d'anthocyanidols par rapport au poids frais, la myrtille 2 g/kg. (16)

Parmi les aliments testés avec le test CAA (test d'activité antioxydante cellulaire, voir Partie III) ceux ayant le CAA le plus élevé sont ceux possédant les taux de composés phénoliques les plus élevés. Par exemple les baies (myrtille, canneberges, ...) ont présenté une valeur maximale avec plus de 50 μmol d'équivalent quercétine pour 100 g. (55)

La pulpe de fruits de certaines passiflores (*Passiflora spp.*) sont riches en flavonoïdes (hétérosides du quercétol et kaempférol). Deux variétés existent selon la couleur de la peau du fruit qui dépend donc de la composition en polyphénols : les fruits de la passion violets ont une teneur en flavonoïdes supérieure dans leur peau par rapport aux fruits de la passion jaunes. (76)

Les flavanones constituent la majeure part des polyphénols des agrumes. (16)

Exemple parmi les légumes : l'artichaut

L'artichaut (*Cynara cardunculus* L.) est une espèce consommable de la famille des Asteraceae. Le « fond » d'artichaut (réceptacle du capitule) est le légume le plus riche en polyphénols totaux de l'alimentation (en moyenne 321 mg d'équivalent d'acide gallique pour 100 g de légume frais). (3)

L'artichaut est un aliment largement cultivé et consommé dans le pourtour Méditerranéen. Une étude portant sur deux variétés d'artichauts (Spinoso Sardo et Romanesco Siciliano) démontre leurs potentielles propriétés antioxydantes, cardioprotectrices et neuroprotectrices. La variété d'artichaut Romanesco Siciliano contient 1,7 fois plus de polyphénols que la variété Spinoso Sardo. La composition en polyphénols de ces artichauts est qualitativement similaire (majoritairement des acides phénols). La capacité antioxydante des polyphénols a été ici étudiée *via* le piégeage de radicaux libres (tests DDPH, ABTS, voir Partie III) et par chélation de métaux. C'est la variété la plus riche en polyphénols qui a présenté la plus forte activité antioxydante mesurée par ces tests. (77)

2. Boissons

Le café, le thé, le chocolat, la bière et le vin sont des boissons contenant des polyphénols. (1,16,39) Seul le thé sera présenté ci-dessous.

Le thé est préparé à partir de feuilles de *Camellia spp.* de la famille des Theaceae. Elle représente l'une des boissons les plus consommées au monde avec 3,2 millions de tonnes de feuilles séchées produites chaque année. (16)

Les feuilles sont très riches en composés phénoliques qui composent le tiers de la matière sèche, en majorité des flavan-3-ols nommés catéchines (épigallocatechine-3-O-gallate (EGCG), épicatechine (EC), épigallocatechine (EGC), ...) qui représentent 60 à 80% des polyphénols du thé. (5) La teneur en polyphénol est gage de qualité, elle est maximale pour les feuilles les plus

jeunes et plus les feuilles seront développées moindre sera la qualité. (16) Les flavan-3-ols du thé vert sont métabolisés par le microbiote intestinal avant d'être absorbés sous forme d'acides phénols.(34)

Plusieurs types de thés sont élaborés à partir de ces mêmes feuilles selon leur préparation. Ces différentes préparations influencent la composition et la teneur polyphénolique des thés.(16)

Le thé vert - lui-même subdivisé en deux catégories : thé vert de Chine et thé vert du Japon - subit deux traitements après récolte : chauffage puis dessiccation.

Le thé vert japonais est d'abord chauffé à la vapeur d'eau après récolte afin d'inhiber la polyphénol oxydase et ainsi de conserver les flavanols.

Le thé vert chinois, à base de *Camellia sinensis* L., est soumis à une chaleur sèche qui inhibe moins la polyphénol oxydase permettant la transformation des catéchines. (16)

Dans le but de fabriquer du thé noir, la feuille fraîchement ramassée est flétrie puis subit une fermentation sous atmosphère humide à l'origine d'une oxydation enzymatique par la polyphénol oxydase. Cette enzyme permet la production de quinones puis de théaflavine (Figure 37) à l'origine de la couleur brune du thé noir. (3) Plusieurs procédés sont utilisés avant la fermentation nécessaire à l'obtention du thé noir. (16) Le thé oolong est un thé partiellement fermenté. (3)

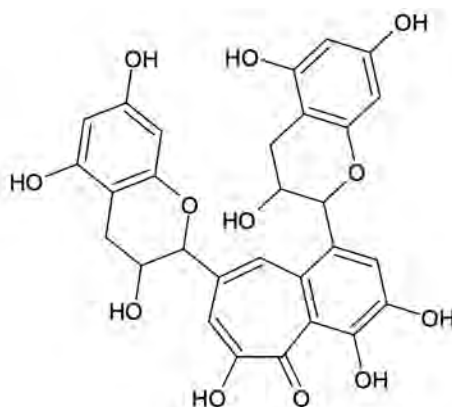


Figure 37 : Theaflavine

Plusieurs études épidémiologiques ont été menées sur plusieurs populations afin d'identifier un possible lien entre la consommation de thé vert et le risque de développer un cancer. Les résultats d'environ 150 études, menées sur plus d'un million de personnes ont été étudiés conjointement dans un article publié par Cochrane en 2020.(78) Cependant les résultats présentent des disparités. Certaines études relatent par exemple un effet préventif notamment sur le cancer de la prostate, d'autres l'augmentation de risque de cancer gynécologique avec la consommation de thé vert ou encore aucun effet sur le mélanome. Devant ces résultats contradictoires, les auteurs de l'article ne peuvent conclure à un lien entre la consommation de thé vert et la prévention de cancers. Ils invitent même, au contraire, à ne pas écarter le risque d'en développer un. (78)

D'autres boissons sont aussi appelées « thé » :

- le rooibos ou « thé rouge », *Aspalathus linearis* (Burm.f) R. Dahlgren de la famille des Fabaceae, aussi riche en flavonoïdes mais dont les vertus antioxydantes sont inférieures à celles du thé (3)
- le « thé du labrador », *Rhododendron groenlandicum* (synonyme : *Ledum groenlandicum*), est une Ericaceae constituée de composés phénoliques et possède une activité antioxydante. (31)

3. Épices

Le rhizome de Curcuma, *Curcuma longa* L. Zingiberaceae est très utilisé en Inde comme épice et dans la médecine traditionnelle. L'essentiel de la production mondiale vient d'ailleurs de ce pays. Le curcuma est riche en curcumine, colorant jaune. La curcumine a été citée plusieurs fois ci-dessus pour son rôle antioxydant notamment par activation de la voie Nrf2 (détaillé en Partie III). Elle est par exemple utilisée comme neuroprotecteur (détaillé en Partie IV.A).

4. Condiments

L'huile d'olive (*Olea europaea* L.) contient une quantité notable de polyphénols et composés phénoliques dans les huiles de qualité « vierge » et « extra vierge » : hydroxytyrosol, lignanes, flavonoïdes, ... L'allégation « les polyphénols présents dans l'huile d'olive contribuent à protéger les lipides sanguins contre le stress oxydatif » a été inscrit pour la première fois dans le règlement 432/2013 de l'UE suite à l'avis d'expert de l'EFSA. Cette allégation est autorisée si et seulement si l'huile contient 5 mg d'hydroxytyrosol (composé phénolique) et ses dérivés pour 20 g d'huile d'olive. (3)

L'oignon, *Allium cepa* L. Amaryllidaceae, est un condiment utilisé pour ses propriétés gustatives. L'oignon est constitué de flavonoïdes, essentiellement de quercétol. (3) Le quercétol est un puissant antioxydant. (1)

Les oignons jaunes possèdent notamment du quercétol tout comme les oignons rouges qui sont aussi composés d'anthocyanes. Les flavonols sont très répandus dans l'alimentation mais en faibles quantités de l'ordre du mg/kg. L'exception réside dans l'oignon avec le quercétol dosé à 1 g/kg. (16)

Les pertes de quercétol dans les oignons sont évaluées à environ 75% après ébullition pendant 15 minutes, 65 % après le passage au micro-ondes et seulement 30 % après la friture. (27)

5. Champignons

Huits champignons comestibles et courants en France ont été étudiés dont *Agaricus bisporus* (champignon de « Paris »), *Boletus edulis* (cèpe de Bordeaux), *Cantharellus cibarius* (girolle), *Craterellus cornucopioides* (trompette des morts), *Pleurotus ostreatus* (pleurote en huître). Des flavonoïdes ont été extraits de ces champignons dans diverses concentrations. La myricétine et la catéchine ont été isolées des champignons étudiés.

La propriété antioxydante des ces champignons a été évaluée. La méthode utilisée repose sur le contrôle de l'oxydation des lipides et plus particulièrement de l'autoxydation de l'acide linoléique. Toutes les espèces ont ainsi démontré une activité antioxydante, les girolles (*Cantharellus cibarius*) en première position et les champignons des Paris (*Agaricus bisporus*) en dernière. (12)

Le cèpe de Bordeaux possède de nombreux acides phénols (acide cinnamique, acide p-coumarique, ...) et une forte activité antioxydante. Une étude s'est portée sur la famille des *Boletus* : le *Boletus aereus* (ou Cèpe bronzé) contient la plus grande quantité d'acide phénols et la plus haute activité antioxydante. (79)

Imleria badia, le Bolet bai, est composé d'acides phénols (acide cinnamique, acide férulique, acide p-coumarique, acide caféique...) et de quercétol. Il présente une activité antioxydante par piégeage de radicaux libres et agit sur la peroxydation lipidique. Ainsi, il présente un effet bénéfique sur la prévention des pathologies inflammatoires, neurodégénératives et cancéreuses. (14)

C. Compléments alimentaires à base de polyphénols

Les compléments alimentaires sont définis par la directive 2002/46/CE comme étant des « denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances ayant un effet nutritionnel ou physiologique, seuls ou combinés, commercialisées sous forme de doses, à savoir les formes de présentation telles que les gélules, les pastilles, les comprimés, les pilules et autres formes similaires, ainsi que les sachets de poudre et les ampoules de liquide. » (80)

À ce jour (référence de 2015) il n'y a pas d'ANC³⁹ ni d'AJR⁴⁰ pour les polyphénols. En Occident la consommation moyenne de polyphénols totaux est de 1 à 2 g/jour. Les principales sources de polyphénols sont, comme cité ci-dessus, les fruits et légumes, notamment les plus colorés (bien que la couleur puisse aussi venir d'autres composés comme par exemple les caroténoïdes). Aujourd'hui, aucun polyphénol n'a obtenu d'allégation de santé à visée antioxydante.(39)

De très nombreux compléments alimentaires contiennent des polyphénols dans leur composition. Certains compléments alimentaires mettent en avant l'action antioxydante des polyphénols qu'ils contiennent. Par exemple, Oxybiane cell protect® produit par Pileje® indique « Préserver ses cellules du stress oxydatif » et est à base de Polyphénols extrait de pépins de raisin (*Vitis vinifera*), Vitamine C, Vitamine E, Zinc et Sélénium. (81)

³⁹ ANC : Apport Nutritionnel Conseillé

⁴⁰ AJR : Apport Journalier de Référence

D. Utilisations cosmétiques des polyphénols antioxydants

Comme détaillé en partie II, le vieillissement est dû à de multiples facteurs dont l'accumulation d'ERO et la peau est un organe témoin visible du vieillissement dans lequel de nombreux processus oxydants ont lieu.

L'apport d'antioxydants comme les polyphénols pourrait limiter le vieillissement de la peau et ainsi, *in fine*, ralentir l'apparition de rides, ce qui est un effet particulièrement recherché en cosmétique.

Par exemple, le stress oxydant dans les cellules de la peau est limité par l'activation de Nrf2 et les MMPs (dégradant les tissus de soutien de la peau) sont inhibées par le resvératrol. Ce dernier prévient le photo-vieillessement de la peau. (60)

Par exemple, la gamme Caudalie® utilise le resvératrol dans beaucoup de produit (gamme Resveratrol lift®). (82)

L'huile de sésame (*Sesamum indicum* L.) contient des lignanes (sésamoline, sésamine) dans sa fraction insaponifiable qui sont utilisés par l'industrie cosmétique comme antioxydant et anti-radicalaire. (3)

Les passiflores (*Passiflora spp.*) sont riches en flavonoïdes (hétérosides du quercétol et du kaempférol dans la pulpe de fruit ; quercétol dans les feuilles ; vitexine⁴¹ dans les fleurs). La passiflore est antioxydante et photoprotectrice, c'est une source d'ingrédients pour les cosmétiques. (76)

Par exemple, Nuxe utilise des extraits de passiflore dans certains produits. (84)

L'acide férulique est antioxydant par activation de la voie Nrf2. (16) Cet acide phénol est donc utilisé en cosmétique pour cela, par exemple par La Roche Posay®. (85)

Les pastel, *Isatis tinctoria* L. est composée de flavonoïdes et a été testé in vitro démontrant son activité antioxydante par piégeage de radicaux libres. (71) Le pastel, aussi riche en vitamine E antioxydante, est utilisé en cosmétique, par exemple dans la gamme Graine de pastel®. (86)

⁴¹ Vitexine : C-hétéroside flavone (83)

E. Polyphénols et pharmacopée chinoise

Dans cette partie sont présentées quelques plantes issues de la pharmacopée chinoise.

Ces plantes ont été sélectionnées dans le cadre de cette thèse, dans le Chinese Herbal Medicine : *Materia Medica*, édition révisée de 1993. La recherche dans l'ouvrage a été guidée par les deux critères suivants : plantes présentant la propriété d'astringence et/ou des polyphénols dans leur composition chimique. Le nom vernaculaire a été trouvé à partir du nom scientifique dans le portail du Museum National d'Histoire Naturelle : l'Inventaire National du Patrimoine Naturel (INPN, (87)) et dans le portail du Museum National d'Histoire Naturelle Smithsonian de Washington DC : Encyclopedia Of Life (EOL, (88)).

La liste des plantes présentées dans le Tableau 2 n'est pas exhaustive par rapport au nombre de plantes dans la pharmacopée chinoise, susceptibles de contenir des polyphénols.

Les plantes répertoriées ici ont été choisies en tant qu'exemples parmi les plus connus et/ou utilisés en France notamment en nutrition et dans les compléments alimentaires.

Des études ont été réalisées sur de nombreuses plantes issues de la pharmacopée chinoise pour en comprendre leurs mécanismes d'action, par exemple pour le kaki.

Le Kaki ou Plaqueminier du Japon (*Diospyros kaki* Thund.) est un arbre source de fruits appelés kakis. Les kakis sont riches en tanins, des proanthocyanidols (présentés en Partie I) qui sont des polymères de flavan-3-ols. Les proanthocyanidols présents dans les kakis sont des polymères de catéchines (EC, EGC, ECG, EGCG : voir Partie I). D'autres études ont montré la présence d'anthocyanes, de flavanols et d'acides phénols. Le fruit du kaki présente une forte activité antioxydante. (89)

Tableau 2 : Liste non exhaustive de plantes issues de la pharmacopée chinoise composées de polyphénols

Nom vernaculaire	Nom scientifique	Composition en polyphénols (Exemples)	Exemples non exhaustifs d'utilisation selon le Chinese Herbal Medicine
Fenugrec	<i>Trigonella foenum-graecum</i> L. ; Fabaceae	Quercétol, vitexine	Manifestation de distension abdominale lié à un dysfonctionnement rénal
Grenadier	<i>Punica granatum</i> L. ; Lythraceae	Tanins	Diarrhée chronique due à certains cas spécifiques
Kaki Plaqueminier	<i>Diospyros kaki</i> Thund (ou L.) ; Ebenaceae	Tanins	Éructations et hoquets dus à un dysfonctionnement de l'estomac
Litchi de Chine	<i>Litchi chinensis</i> Sonn. ; Sapindaceae	Tanins	Douleur abdominale et épigastrique lié à un dysfonctionnement hépatique
Lotus sacré	<i>Nelumbo nucifera</i> Gaertn.; Nelumbonaceae	Tanins	Diarrhée due à certains cas spécifiques

De ce tableau non exhaustif, il ressort que ces plantes possédant des polyphénols et issues de la pharmacopée chinoise présentées ici sont essentiellement utilisées pour des troubles digestifs.

F. Exemples de plantes médicinales françaises riches en polyphénols : Tableau récapitulatif d'usages thérapeutiques de quelques plantes selon le Cahier de l'Agence 1998

Le tableau 3, réalisé dans le cadre de cette thèse, répertorie des plantes communes dont la composition chimique présente des polyphénols ainsi que leurs principales utilisations selon le cahier de l'Agence de 1998. Les indications selon le cahier de l'agence sont notées comme dans celui-ci (*via* des codes) dont les significations sont répertoriées ci-après.

Ce tableau ne présente que des exemples de la composition chimique en polyphénols des plantes citées. Celles-ci ont été répertoriées pour la part majeure de polyphénols dans leur composition chimique. Une plante étant constituée d'un grand nombre de diverses molécules, les indications ne peuvent être attribuées à la seule présence des polyphénols, c'est pourquoi il s'agit d'usages traditionnels. Ce tableau n'est pas exhaustif de l'intégralité des plantes présentant des polyphénols dans leur composition chimique.

D'après ce tableau, les utilisations traditionnelles majoritaires des extraits de plantes contenant de nombreux polyphénols dans leur composition chimique sont :

- par voie orale : les manifestations de l'insuffisance veineuse (jambes lourdes, hémorroïdes), le traitement des diarrhées légères et favoriser l'élimination rénale d'eau
- par usage local : les jambes lourdes, les hémorroïdes et comme adoucissant et antiprurigineux.

Ces résultats rejoignent l'utilisation connue, à l'officine, de la fraction flavonoïque purifiée (Daflon® 500 mg) ou du Daflon® 1000 mg ou encore de la Diosmine indiqués pour les symptômes liés à l'insuffisance veineuse (jambes lourdes) ou le traitement des hémorroïdes. (90–92)

Tableau 3 : Usages thérapeutiques traditionnels de quelques plantes reconnues pour leur contenu en polyphénols

Sources : Pharmacognosie, J. Bruneton 5^{ème} édition, 2016 ; Cahier de l'Agence : médicaments à base de plantes, Agence du Médicament, Paris 1998.

Nom vernaculaire	Nom scientifique	Partie utilisée	Composition chimique en polyphénols (et apparentés) : Exemples	Usage pharmaceutique traditionnel selon le Cahier de l'Agence
Artichaut	<i>Cynara cardunculus</i> L., Asteraceae	Feuille séchée, entière ou coupée	Flavonoïdes, (Acides phénols : acide chlorogénique, cynarine)	45 ; 61 ; 151
Benoîte	<i>Geum urbanum</i> L. Rosaceae	Rhizome	Tanins galliques	17 ; 18 ; 20 ; 47 ; 144
Bistorte	<i>Persicaria bistorta</i> (L.) Samp., Polygonaceae	Rhizome	Tanins	17 ; 18 ; 20 ; 47 ; 142 ; 144
Bleuet	<i>Centaurea cyanus</i> L Asteraceae	Capitules séchés	Anthocyanosides	30 ; 102
Bourse-à-pasteur	<i>Capsella bursa-pastoris</i> (L.) Medik, Brassicaceae	Parties aériennes fleuries	Flavonoïdes	17 ; 18 ; 20
Busserole	<i>Arctostaphylos uva-ursi</i> (L.) Spreng., Ericaceae	Feuille séchée entière ou fragmentée	Flavonoïdes (Hétéroside phénolique : arbutoside)	151 ; 153
Callune vulgaire	<i>Calluna vulgaris</i> (L.) Hull., Ericaceae	Sommités fleuries	Flavonoïdes, (Acides phénols ; Hétéroside phénolique : arbutoside)	151 ; 153
Camomille romaine	<i>Chamaemelum nobile</i> (L.) All., Asteraceae	Capitules séchés	Flavonoïdes	30 ; 41 ; 43 ; 102 ; 142 ; 144
Capucine	<i>Tropaeolum majus</i> L., Tropaeolaceae	Feuille	Flavonoïdes	26 ; 32 ; 113
Cassis (feuille)	<i>Ribes nigrum</i> L., Grossulariaceae	Feuille séchée	Lignanes, flavonoïdes	45 ; 85 ; 131 ; 132 ; 151
Cassis (fruit)	<i>Ribes nigrum</i> L., Grossulariaceae	Fruit frais	Flavonoïdes Anthocyanosides	15 ; 16 ; 17 ; 18 ; 20
Chardon-Marie	<i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn., Asteraceae	Akène (fruit)	Flavonoïdes : quercétol, ... Dihydroflavonolignanes: silymarine	63
Coquelicot	<i>Papaver rhoeas</i> L., Papaveraceae	Pétales séchés	Anthocyanosides	11 ; 95 ; 111
Curcuma	<i>Curcuma longa</i> L., Zingiberaceae	Rhizome	Diarylheptanoïdes : Curcumine	61 ; 63 ; 81
Fraisier	<i>Fragaria vesca</i> L., Rosaceae	Rhizome	Tanins	47 ; 144
Geranium herbe à Robert	<i>Geranium robertianum</i> L., Geraniaceae	Plante entière, parties aériennes fleuries	Tanins	47 ; 144

Grindélia	<i>Grindelia</i> spp. Asteraceae	Sommité fleurie séchée	Flavonoïdes (Acides phénols)	111
Guarana	<i>Paullinia cupana</i> Kunth, Sapindaceae	Griane	Flavonoïdes	47 ; 83 ; 85 ; 86
Hamamélis	<i>Hamamelis virginiana</i> L. Hamamelidaceae	Feuille séchée entière ou fragmentée	Tanins hydrolysables : hamamélitanin Flavonoïdes : quercétol (Acides phénols : acide gallique, acide chlorogénique)	17 ; 18 ; 20 ; 102 ; 144
Jujubier	<i>Ziziphus jujuba</i> Miler, Rhamnaceae	Fruit sans graine	Flavonoïdes, (Acides phénols)	142
Karkadé	<i>Hibiscus sabdariffa</i> L., Malvaceae	Calices secs	Flavonoïdes Anthocyanosides	83 ; 87
Kinkéliba	<i>Combretum micranthum</i> G. Don Combretaceae	Feuille	Flavones : vitexine (Acides phénols)	45 ; 61 ; 151
Lierre terrestre	<i>Glechoma hederacea</i> L., Lamiaceae	Parties aériennes	Flavonoïdes, Lignanes, (Acides phénols)	111 ; 113
Marronnier d'Inde	<i>Aesculus hippocastanum</i> L., Sapindaceae	Écorce de tige	Tanins, flavonoïdes	15 ; 16 ; 17 ; 18 ; 20
Marrube blanc	<i>Marrubium vulgare</i> L., Lamiaceae	Sommités fleuries séchées	Flavonoïdes	111 ; 113
Maté	<i>Ilex paraguariensis</i> A.S ^t -Hil., Aquifoliaceae	Feuille	Flavonoïdes, (Acides phénols)	83 ; 85 ; 86 ; 151
Matricaire	<i>Chamomilla recutita</i> (L.) Rauschert	Capitules secs	Flavonoïdes, (Acides phénols)	30 ; 41 ; 81 ; 102 ; 142
Millepertuis	<i>Hypericum perforatum</i> L., Hypericaceae	Sommité fleurie	Flavonoïdes, Proanthocyanidols, (Acides phénols)	30 ; 32 ; 142
Myrtille	<i>Vaccinium myrtillus</i> L., Ericaceae	Fruit frais	Flavonoïdes, anthocyanosides	15 ; 16 ; 17 ; 18 ; 20 ; 43
		Fruit séché	Flavonoïdes, tanins	17 ; 18 ; 20 ; 43 ; 47
		Feuille	Flavonoïdes, (Acides phénols)	17 ; 18 ; 20 ; 47
Noisetier	<i>Corylus avellana</i> L., Betulaceae	Feuille	Tanins, Flavonoïdes, Proanthocyanidols	17 ; 18 ; 20 ; 47 ; 142
Noyer	<i>Juglans regia</i> L., Juglandaceae	Foliole séché	Tanins hydrolysables Flavonoïdes (Acides phénols)	17 ; 18 ; 20 ; 26 ; 30 ; 32 ; 47 ; 142

Olive (huile vierge d')	<i>Olea europaea</i> L. Oleaceae	Huile issue des drupes mûres	Lignanes, Flavonoïdes (Hydroxytyrosol)	61
Orange amer	<i>Citrus aurantium</i> L. <i>spp. aurantium</i> , Rutaceae	Péricarpe du fruit/ zeste	Flavonoïdes/ citroflavonoïdes : néohespéridine (16)	81 ; 87
Orthosiphon Thé de Java	<i>Orthosiphon aristatus</i> (Blume) Miq., Lamiaceae	Feuille et extrémité de tige, séchée, entière ou fragmentée	Flavones : sinensétine Acides phénols : acide rosmarinique	45 ; 85 ; 151
Piloselle	<i>Hieracium pilosella</i> L. Asteraceae	Plante entière ou fragmentée	Flavonoïdes	45 ; 151
Pissenlit	<i>Taraxacum campyloides</i> G.E. Halund, Asteraceae	Feuille	Flavonoïdes : flavones (Acides phénols: acide caféique)	61; 151
Prêle	<i>Equisetum arvense</i> L. Equisetaceae	Parties aériennes stériles séchées, entières ou coupées	Flavonoïdes (Acides phénols)	45 ; 85 ; 151
Primevère	<i>Primula officinalis</i> (L.) Hill. Primulaceae	Fleurs séchées	Flavonoïdes	30 ; 111 ; 144
Rhubarbe des jardins Rhapontic	<i>Rheum x rhabarbarum</i> L. Polygonaceae	Organes souterrains	Stilbènes	L1
Rhubarbe	<i>Rheum spp.</i> <i>R. palmatum</i> L. <i>R. officinale</i> L. Polygonaceae	Organes souterrains séchés, entiers ou coupés	Stilbènes : hétérosides de resvératrol	34 ; L1
Romarin	<i>Rosmarinus officinalis</i> L., Lamiaceae	Feuilles entières séchées	Flavonoïdes : lutéolol, diosmétol Acides phénols : acides caféique, chlorogénique et rosmarinique	41 ; 45 ; 61 ; 122 ; 144
Ronce	<i>Rubus Sp.</i> , Rosaceae	Feuille composée ou foliole	Tanins Flavonoïdes	17 ; 18 ; 20 ; 22 ; 47 ; 142
Rose pâle	<i>Rosa centifolia</i> L., Rosaceae	Pétales et boutons floraux séchés	Tanins hydrolysables : rugosines	30 ; 47 ; 144
Rose rouge	<i>Rosa gallica</i> L., Rosaceae	Pétales et boutons floraux séchés	Tanins hydrolysables : rugosines	30 ; 47 ; 144
Salicaire	<i>Lythrum salicaria</i> L., Lythraceae	Sommité fleurie séchée	Tanins, Anthocyanosides, Flavonoïdes	17 ; 18 ; 20 ; 47 ; 142

Sureau noir (fleur)	<i>Sambucus nigra</i> L., Viburnaceae	Fleur	Flavonoïdes, (Acides phénols)	45 ; 85 ;151
Sureau noir (fruit)	<i>Sambucus nigra</i> L. Viburnaceae	Fruit	Flavonoïdes, anthocyanosides, proanthocyanidols	45 ; 85 ; 151
Temoe-lawacq	<i>Curcuma zanthorrhiza</i> Roxb., Zingiberaceae	Rhizome coupé en tranche séché	Diarylheptanoïdes : Curcumine	61 ; 63 ; 81
Thé vert	<i>Camellia sinensis</i> (L.) O. Kuntze Theaceae	Feuille jeune non fermentée, soumise à une dessiccation rapide à chaud	Flavonoïdes : catéchines Tanins galliques (Acides phénols)	30 ; 47 ; 83 ; 85 ; 86 ; 151
Tilleul (aubier)	<i>Tilia cordata</i> Mill. <i>T. platiphyllus</i> Scop. <i>T. x europaea</i> L., Malvaceae	Aubier (écorce partiellement privée de suber)	Tanins (Acides phénols)	45 ; 61 ; 151
Tilleul (inflorescence)	<i>Tilia cordata</i> Mill. <i>T. platiphyllus</i> Scop. <i>T. x europaea</i> L., Malvaceae	Inflorescence entière séchée	Flavonoïdes (Acides phénols)	30 ; 95
Tormentille	<i>Potentilla erecta</i> (L.) Rausch., Rosaceae	Rhizome	Tanins, flavonoïdes	17 ; 18 ; 20 ; 47
Verveine officinale	<i>Verbena officinalis</i> L., Verbenaceae	Parties aériennes	Flavonoïdes	30 ; 32 ; 151
Vigne rouge	<i>Vitis vinifera</i> L., Vitaceae	Feuille séchée	Anthocyanosides Stilbènes : resvératrol, viniférine Tanins hydrolysables	15 ; 16 ; 17 ; 18 ; 20 ;102

Voie orale	Usage local
<p>15 : « Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée, tels que ecchymoses, pétéchies. »</p> <p>17 : « Traditionnellement utilisé dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes et dans la symptomatologie hémorroïdaire. »</p> <p>41 : « Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de troubles digestifs tels que : ballonnement épigastrique, lenteur à la digestion, éructations, flatulences. »</p> <p>43 : « Traditionnellement utilisé comme adjuvant des de la composante douloureuse des troubles fonctionnels digestifs. »</p> <p>45 : « <i>Traditionnellement utilisé pour faciliter les fonctions d'élimination urinaire et digestive.</i> »</p> <p>47 : « Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des diarrhées légères. »</p> <p>61 : « <i>Traditionnellement utilisé comme cholérétique ou cholagogue.</i> »</p> <p>63 : « Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique. »</p> <p>81 : « Traditionnellement utilisé pour stimuler l'appétit. »</p> <p>83 : « Traditionnellement utilisé dans les asthénies fonctionnelles. »</p> <p>85 : « <i>Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants.</i> »</p> <p>87 : « Traditionnellement utilisé pour faciliter la prise de poids. »</p> <p>95 : « Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des états neurotoniques des adultes et des enfants, notamment en cas de troubles mineurs du sommeil. »</p> <p>111 : « Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique de la toux. »</p> <p>113 : « Traditionnellement utilisés au cours des affections bronchiques aiguës bénignes. »</p> <p>151 : « Traditionnellement utilisé pour favoriser l'élimination rénale d'eau. »</p> <p>153 : « Traditionnellement utilisé comme adjuvant des cures de diurèse dans les troubles urinaires bénins. »</p> <p>L1 : « Traitement de courte durée de la constipation occasionnelle. »</p>	<p>16 : « Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels de la fragilité capillaire cutanée, tels que ecchymoses, pétéchies. »</p> <p>18 : « Traditionnellement utilisé dans les manifestations subjectives de l'insuffisance veineuse telles que jambes lourdes. »</p> <p>20 : « Traditionnellement utilisé dans la symptomatologie hémorroïdaire. »</p> <p>22 : « Traditionnellement utilisé pour le traitement des petites plaies après lavage abondant (à l'eau et au savon) et élimination des souillures. »</p> <p>26 : « Traditionnellement utilisé dans les démangeaisons et desquamations du cuir chevelu avec pellicules. »</p> <p>30 : « Traditionnellement utilisé en usage local comme traitement d'appoint adoucissant et antiprurigineux des affections dermatologiques, comme trophique protecteur dans le traitement des crevasses, écorchures, gerçures et contre les piqûres d'insectes. »</p> <p>32 : « Traditionnellement utilisé en cas d'érythème solaire, de brûlures superficielles et peu étendues, d'érythèmes fessiers. »</p> <p>34 : « Traditionnellement utilisé chez l'enfant dans les poussées dentaires douloureuses. »</p> <p>86 : « Traditionnellement utilisé comme adjuvant des régimes amaigrissants. »</p> <p>102 : « Traditionnellement utilisé en cas d'irritation ou de gêne oculaire due à des causes diverses (atmosphère enfumée, effort visuel soutenu, bains de mer ou de piscine, etc.). »</p> <p>122 : « Traditionnellement utilisé en cas de nez bouché, de rhume. »</p> <p>132 : « Traditionnellement utilisé dans le traitement symptomatique des manifestations articulaires douloureuses mineures. »</p> <p>142 : « <i>Traditionnellement utilisé par voie locale (collutoire, pastille), comme antalgique dans les affections de la cavité buccale et/ou du pharynx.</i> »</p> <p>144 : « <i>Traditionnellement utilisé par voie locale en bain de bouche, pour l'hygiène buccale.</i> »</p>

⁴² **En gras** les indications les plus cités (>10 fois), *en italique* les indications souvent cités (entre 5 et 10 fois)

Conclusion

Les polyphénols sont des molécules quasi ubiquitaires contenues dans les Plantes et les Champignons. Ce sont des métabolites secondaires qui agissent notamment comme protecteur contre le stress oxydant. Celui-ci peut venir d'un déséquilibre dans l'homéostasie redox de la cellule. Chez les plantes, les polyphénols ont aussi le rôle de photoprotecteur contre le stress oxydant provoqué par les UV.

Le vieillissement et de nombreuses pathologies chez l'humain sont liés au stress oxydant. L'utilisation d'antioxydants tels que les polyphénols est donc un bon moyen de les prévenir.

Le pouvoir antioxydant d'une molécule met en jeu plusieurs mécanismes. D'une part, le piégeage de radicaux déjà formés permettant de limiter une cascade oxydative. Ce mécanisme a longtemps été la seule explication mais plusieurs processus entrent en jeu. En effet, *in vivo*, la stimulation des défenses antioxydantes cellulaires endogènes est un mécanisme beaucoup plus lent mais essentiel au pouvoir antioxydant. Les défenses antioxydantes sont basées, en grande partie, sur des régulations enzymatiques et la modulation des signalisations redox intracellulaires.

Les polyphénols sont capables de piéger les radicaux libres et de stimuler les défenses antioxydantes. Les polyphénols sont donc des antioxydants à court et long terme.

La prévention antioxydante par les polyphénols nécessite un apport nutritionnel quotidien. Celui-ci requiert une alimentation variée et suffisante en fruits et légumes colorés, mais aussi en épices comme le curcuma, condiments tel que l'huile d'olive ou les champignons. Des compléments alimentaires riches en polyphénols peuvent être associés à l'alimentation. Cependant, les polyphénols sont peu biodisponibles et facilement dégradables par des méthodes de préparation et de cuisson des aliments. La prévention des effets liés à l'âge en cosmétique est aussi une utilisation majeure des plantes riches en polyphénols.

Mais l'action antioxydante des polyphénols présente une dualité car ils sont parfois pro-oxydants. Les conditions dans lesquelles les polyphénols sont soit antioxydants soit pro-oxydants seraient à approfondir, mais un trop fort apport en ces composés (comme par exemple l'utilisation chronique de compléments alimentaires) semble être délétère pour les cellules.

L'alimentation procure de nombreux autres antioxydants tels que les caroténoïdes ou des vitamines (tocophérols) dont les mécanismes sont intéressants à étudier en parallèle. Les polyphénols et ces autres antioxydants pourraient avoir des effets synergiques.

Les différentes Pharmacopées traditionnelles du monde contiennent des plantes médicinales sources de polyphénols qui seraient intéressantes à explorer.

Bibliographie

1. Quideau S, Deffieux D, Douat-Casassus C, Pouységu L. Plant Polyphenols: Chemical Properties, Biological Activities, and Synthesis. *Angew Chem Int Ed*. 17 janv 2011;50(3):586-621.
2. Théophraste. Recherches sur les plantes [Internet]. [cité 1 août 2023]. Disponible sur: https://data.bnf.fr/12356211/theophraste_recherches_sur_les_plantes/
3. Bruneton J. Pharmacognosie Phytochimie Plantes médicinales. 5ème édition. Lavoisier; 2016.
4. Boutefnouchet S, Girard C, Hennebelle T, Poupon E, Seguin E. Pharmacognosie : obtention et propriétés des substances actives médicamenteuses d'origine naturelle. Elsevier Masson. 2020. (cours de L2-M2 pharma).
5. Sarni-Manchado P, Cheynier V. Les polyphénols en agroalimentaire. Lavoisier; 2006.
6. Di Ferdinando M and al. Multiple functions of polyphenols in plants inhabiting unfavorable Mediterranean areas. *Environ Exp Bot*. juill 2014;103:107-16.
7. Jacquot M, Fagot P, Voley A. La couleur des aliments De la théorie à la pratique. Lavoisier. 2012.
8. INRAE - Vigne et microorganismes de la grappe [Internet]. [cité 10 oct 2023]. Disponible sur: <http://ephytia.inra.fr/fr/C/6066/Vigne-Microorganismes-de-la-grappe>
9. Selosse MA. Les goûts et les couleurs du monde : une hisoire naturelle des tannins de l'écologie à la santé. Acte Sud-MNHN. 2019.
10. Yang X and al. Anthocyanin Biosynthesis Associated with Natural Variation in Autumn Leaf Coloration in *Quercus aliena* Accessions. *Int J Mol Sci*. janv 2022;23(20):12179.
11. Vansteelandt M. Cours Botanique. 2017; faculté Pharmacie, Université Toulouse 3.
12. Palacios I and al. Antioxidant properties of phenolic compounds occurring in edible mushrooms. *Food Chem*. 1 oct 2011;128(3):674-8.
13. Zhiqiang X and al. Mushroom (*Agaricus bisporus*) polyphenoloxidase inhibited by apigenin: Multi-spectroscopic analyses and computational docking simulation. *Food Chem*. 15 juill 2016;203:430-9.
14. Bozena M and al. *Imleria badia* culinary-medicinal mushroom with interesting biological properties. *Food Biosci*. 1 oct 2020;37:100663.
15. Macheix JJ, Fleuriet A, Jay-Allemand C. Les composés phénoliques des végétaux Un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Presses polytechniques et universitaires romanes. 2005.
16. Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. Dietary phenolics: chemistry, bioavailability and effects on health. *Nat Prod Rep*. 2009;26(8):1001.

17. Rauter AP and al. Nomenclature of flavonoids - IUPAC Recommendations 2017. *Pure Appl Chem*. 1 sept 2018;90(9):1429-86.
18. Dictionnaire de l'Académie nationale de pharmacie [Internet]. [cité 25 nov 2022]. Disponible sur: <http://dictionnaire.acadpharm.org/w/Acadpharm:Accueil>
19. Caruso G and al. Polyphenols and neuroprotection: Therapeutic implications for cognitive decline. *Pharmacol Ther*. 1 avr 2022;232:108013.
20. Delattre J and al. Radicaux libres et stress oxydant - Aspects biologiques et pathologiques. Lavoisier. 2005.
21. Guignard JL. Biochimie végétale, 2ème édition. DUNOD. 2000. (Sciens Sup).
22. Kim HJ, Choi JS. Effects of naringin on the pharmacokinetics of verapamil and one of its metabolites, norverapamil, in rabbits. *Biopharm Drug Dispos*. oct 2005;26(7):295-300.
23. OMEDIT de Normandie, Centre Anti-Poison d'Angers. Guide des antidotes et médicaments d'urgence spécifiques [Internet]. 2018 [cité 24 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.omedit-normandie.fr/media-files/11016/guide-des-antidotes-janvier-2018.pdf>
24. El Hage S. Cours chimie organique. 2017 2018; faculté Pharmacie, Université Toulouse 3.
25. INRS - Fiche Toxicologique - Hydroquinone [Internet]. 2006 [cité 26 sept 2023]. Disponible sur: https://www.inrs.fr/publications/bdd/fichetox/fiche.html?refINRS=FICHETOX_159
26. Base de données publique des médicaments - SPASFON LYOC 80 mg, lyophilisat oral - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 26 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=62944693&typedoc=R>
27. Bohn T. Dietary factors affecting polyphenol bioavailability. *Nutr Rev*. 1 juill 2014;72(7):429-52.
28. Arnaud P. Cours de chimie physique. 3ème édition. Dunod; 1993.
29. ANSM - Monographie Vigne Rouge - Pharmacopée française 1996 [Internet]. [cité 4 avr 2023]. Disponible sur: <https://ansm.sante.fr/uploads/2020/10/22/vigne-rouge.pdf>
30. Dobravalskytė D and al. Antioxidant properties and essential oil composition of *Calamintha grandiflora* L. *Food Chem*. déc 2012;135(3):1539-46.
31. Dufour D, Pichette A, Mshvildadze V, Bradette-Hébert ME, Lavoie S, Longtin A, et al. Antioxidant, anti-inflammatory and anticancer activities of methanolic extracts from *Ledum groenlandicum* Retzius. *J Ethnopharmacol*. avr 2007;111(1):22-8.
32. Collin S, Crouzet J. Polyphénols et procédés. Lavoisier. 2011.
33. Liang J and al. Applications of chitosan nanoparticles to enhance absorption and

- bioavailability of tea polyphenols: A review. *Food Hydrocoll.* 1 août 2017;69:286-92.
34. Fraga CG, Croft KD, Kennedy DO, Tomás-Barberán FA. The effects of polyphenols and other bioactives on human health. *Food Funct.* 2019;10(2):514-28.
 35. Buclin T, Biollaz J. Regards récents sur la barrière hémato-encéphalique. *Rev Med Suisse.* 6 avr 2005;014:959-63.
 36. Cochrane - Les phytoestrogènes pour les symptômes vasomoteurs de la ménopause [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: https://www.cochrane.org/fr/CD001395/MENSTR_les-phytoestrogenes-pour-les-symptomes-vasomoteurs-de-la-menopause
 37. ANSES - Avis relatif à la sécurité d'emploi de la poudre de thé vert dans les compléments alimentaires.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2011sa0130.pdf>
 38. EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Younes M, Aggett P, Aguilar F, Crebelli R, Dusemund B, et al. Scientific opinion on the safety of green tea catechins. *EFSA J.* 2018;16(4):e05239.
 39. Vasson MP. Compléments alimentaires : les clés pour les conseiller à l'officine. *Le moniteur des pharmacies.* 2015. (Pro-officina).
 40. INRAE [Internet]. [cité 28 sept 2023]. L'écotoxicologie, vous connaissez ? Disponible sur: <https://www.inrae.fr/actualites/lecotoxicologie-vous-connaissez>
 41. Libralato G and al. Lignin and tannin toxicity to *Phaeodactylum tricornutum* (Bohlin). *J Hazard Mater.* 30 oct 2011;194:435-9.
 42. Xie Z and al. Acute toxicity of eucalyptus leachate tannins to zebrafish and the mitigation effect of Fe³⁺ on tannin toxicity. *Ecotoxicol Environ Saf.* 1 janv 2022;229:113077.
 43. Zhang H, Davies KJA, Forman HJ. Oxidative stress response and Nrf2 signaling in aging. *Free Radic Biol Med.* nov 2015;88(Pt B):314-36.
 44. Boutten A, Goven D, Artaud-Macari E, Bonay M. La voie Nrf2 en pathologie respiratoire. *INSERM Médecinesciences.* nov 2011;27(11):966-72.
 45. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine - NADPH Oxydase [Internet]. [cité 14 févr 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=NADPH>
 46. Bertero E, Maack C. Calcium Signaling and Reactive Oxygen Species in Mitochondria. *Circ Res.* 11 mai 2018;122(10):1460-78.
 47. Srinivas US, Tan BWQ, Vellayappan BA, Jeyasekharan AD. ROS and the DNA damage response in cancer. *REDOX Biol.* juill 2019;25:101084.
 48. Couteau C, Coiffard L. Réponses à 50 questions sur le soleil et la peau. *Le moniteur des*

pharmacies. 2019. (Pro-officina).

49. Hussain T, Tan B, Yin Y, Blachier F, Tossou MCB, Rahu N. Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us? *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:7432797.
50. Gerschman R, Gilbert DL, Nye SW, Dwyer P, Fenn WO. Oxygen Poisoning and X-irradiation: A Mechanism in Common. *Science*. 7 mai 1954;119(3097):623-6.
51. Hybertson BM, Gao B, Bose SK, McCord JM. Oxidative stress in health and disease: The therapeutic potential of Nrf2 activation. *Mol Aspects Med*. août 2011;32(4-6):234-46.
52. Quentin F and al. *Biochimie*, 2ème édition. Dunod. 2015.
53. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. *Arch Toxicol*. 1 mars 2020;94(3):651-715.
54. Zulueta A and al. ORAC and TEAC assays comparison to measure the antioxidant capacity of food products. *Food Chem*. 1 mai 2009;114(1):310-6.
55. Lopez-Alarcon C and al. Evaluating the antioxidant capacity of natural products: A review on chemical and cellular-based assays. *Anal Chim Acta*. 6 févr 2013;763:1-10.
56. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine - Définition COX2 [Internet]. [cité 29 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=COX2>
57. Sies H. Oxidative stress: a concept in redox biology and medicine. *Redox Biol*. 2015;4:180-3.
58. Sies H, Jones D. Oxidative Stress. In: Fink G, éditeur. *Encyclopedia of Stress (Second Edition)* [Internet]. New York: Academic Press; 2007 [cité 18 avr 2023]. p. 45-8. Disponible sur: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780123739476002853>
59. Reuter S, Gupta SC, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Oxidative stress, inflammation, and cancer: how are they linked? *Free Radic Biol Med*. 1 déc 2010;49(11):1603-16.
60. Gu Y and al. Biomarkers, oxidative stress and autophagy in skin aging. *Ageing Res Rev*. 1 mai 2020;59:101036.
61. Harman D. Aging: Overview. *Ann N Y Acad Sci*. 2001;928(1):1-21.
62. OMS - Les 10 principales causes de mortalité [Internet]. [cité 29 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/the-top-10-causes-of-death>
63. Dictionnaire médical de l'Académie de Médecine - Définition microglie [Internet]. [cité 29 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.academie-medecine.fr/le-dictionnaire/index.php?q=microglie>
64. Perillo B, Di Donato M, Pezone A, Di Zazzo E, Giovannelli P, Galasso G, et al. ROS in cancer therapy: the bright side of the moon. *Exp Mol Med*. févr 2020;52(2):192-203.
65. Pincemail J, Defraigne JO. Propriétés antioxydantes des fruits et légumes : une question

de couleur. In: La couleur des aliments De la théorie à la pratique. Lavoisier. 2012.

66. Gulcin İ. Antioxidants and antioxidant methods: an updated overview. Arch Toxicol. mars 2020;94(3):651-715.

67. Farkhondeh T, Folgado SL, Pourbagher-Shahri AM, Ashrafizadeh M, Samarghandian S. The therapeutic effect of resveratrol: Focusing on the Nrf2 signaling pathway. Biomed Pharmacother. juill 2020;127:110234.

68. EMA - Monographie de Cinnamomum verum J.S. Presl, cortex [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: https://www.ema.europa.eu/en/documents/herbal-monograph/community-herbal-monograph-cinnamomum-verum-js-presl-corticis-aetheroleum_en.pdf

69. Sharifi-Rad J, Seidel V, Izabela M, Monserrat-Mequida M, Sureda A, Ormazabal V, et al. Phenolic compounds as Nrf2 inhibitors: potential applications in cancer therapy. Cell Commun Signal. 1 mai 2023;21(1):89.

70. Inventaire National du Patrimoine Naturel, MNHN [Internet]. [cité 6 oct 2023]. Pueraria montana var. lobata (Willd.) Maesen & S.M.Almeida ex Sanjappa & Predeep, 1992 - Nepalem, Vigne japonaise, Kudzu. Disponible sur: https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/532918

71. Nicosia N, Kwiecien I, Mazurek J, Mika K, Bednarski M, Miceli N, et al. Hydroalcoholic Leaf Extract of Isatis tinctoria L. via Antioxidative and Anti-Inflammatory Effects Reduces Stress-Induced Behavioral and Cellular Disorders in Mice. Oxid Med Cell Longev. 25 juin 2022;2022:3567879.

72. Santé Publique France - L'essentiel des recommandations sur l'alimentation [Internet]. [cité 30 avr 2023]. Disponible sur: <https://www.santepubliquefrance.fr/import/l-essentiel-des-recommandations-sur-l-alimentation>

73. ANSES - Avis relatif à l'évaluation des risques liés aux substances à but nutritionnel ou physiologique dans l'objectif de restreindre ou interdire leur emploi dans les denrées alimentaires.pdf [Internet]. [cité 28 sept 2023]. Disponible sur: <https://www.anses.fr/fr/system/files/NUT2007sa0314.pdf>

74. Bhagwat S, B. Haytowitz D. USDA Database for the Flavonoid Content of Selected Foods, Release 3.2 [Internet]. 2015 [cité 3 mars 2023]. Disponible sur: <https://data.nal.usda.gov/dataset/usda-database-flavonoid-content-selected-foods-release-32-november-2015/resource/da4475b5-a2a1-48dc-8b3a-a5e2142467f1>

75. Règlement (UE) N° 231/2012 de la Commission du 9 mars 2012 établissant les spécifications des additifs alimentaires énumérés aux annexes II et III du règlement (CE) no 1333/2008 du Parlement européen et du Conseil [Internet]. [cité 14 sept 2023]. Disponible sur: <https://eur-lex.europa.eu/legal-content/FR/TXT/PDF/?uri=CELEX:02012R0231->

76. Zhang J, Tao S, Hou G, Zhao F, Meng Q, Tan S. Phytochemistry, nutritional composition, health benefits and future prospects of Passiflora: A review. *Food Chem.* 1 déc 2023;428:136825.
77. Iglesias-Carres L, Bruno A, 'Antuono I, Linsalata V, Cardinali A, Neilson AP. In vitro evidences of the globe artichoke antioxidant, cardioprotective and neuroprotective effects. *J Funct Foods.* août 2023;107:105674.
78. Filippini T and al. Cochrane - Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. Cochrane Gynaecological, Neuro-oncology and Orphan Cancer Group, éditeur. *Cochrane Database Syst Rev* [Internet]. 2 mars 2020 [cité 13 mars 2023];2021(11). Disponible sur: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD005004.pub3>
79. Heleno S and al. Targeted metabolites analysis in wild *Boletus* species. *LWT - Food Sci Technol.* 1 juill 2011;44(6):1343-8.
80. Directive 2002/46/CE du Parlement européen et du Conseil du 10 juin 2002 relative au rapprochement des législations des États membres concernant les compléments alimentaires [Internet]. OJ L juin 10, 2002. Disponible sur: <http://data.europa.eu/eli/dir/2002/46/oj/fra>
81. Laboratoire Pileje® - Oxybiane Cell Protect® [Internet]. [cité 12 oct 2023]. Disponible sur: <https://solutions.pileje.fr/fr/produit/oxybiane-cell-protect>
82. Caudalie [Internet]. [cité 12 oct 2023]. Caudalie® - Solution Anti-Rides Raffermissante - Resveratrol-Lift®. Disponible sur: <https://fr.caudalie.com/c/tous-les-produits/collections/resveratrol-lift.html>
83. PubChem - Vitexin [Internet]. [cité 6 oct 2023]. Disponible sur: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5280441>
84. Nuxe France [Internet]. [cité 6 oct 2023]. Nuxe® - Super Serum [10], Le concentré anti-âge universel 50 ml. Disponible sur: <https://fr.nuxe.com/super-serum-concentre-anti-age-universel-50ml/14189729.html>
85. La Roche-Posay [Internet]. [cité 27 sept 2023]. La Roche Posay® - L'acide férulique : un anti-oxydant puissant pour la peau. Disponible sur: <https://www.laroche-posay.fr/l-acide-ferulique-un-anti-oxydant-puissant-pour-la-peau---la-roche-posay/acide-ferulique.html>
86. Graine de pastel, le végétal dermatologique [Internet]. [cité 12 oct 2023]. Griane de pastel®. Disponible sur: <https://grainedepastel.com/pages/la-marque>
87. INPN - Inventaire national du patrimoine naturel (INPN) [Internet]. [cité 5 oct 2023]. Disponible sur: <https://inpn.mnhn.fr/accueil/index>
88. National Museum of Natural History, Smithsonian. Encyclopédie de la Vie [Internet]. [cité 6 oct 2023]. Disponible sur: <https://eol.org/fr>

89. Wang R, Shi X, Li K, Bunker A, Li C. Activity and potential mechanisms of action of persimmon tannins according to their structures: A review. *Int J Biol Macromol.* 1 juill 2023;242:125120.
90. Base de données publique des médicaments - DAFLON 1000 mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=66617130&typedoc=R>
91. Base de données publique des médicaments - DAFLON 500 mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit - [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=60491130&typedoc=R>
92. Base de données publique des médicaments - DIOSMINE ARROW 600 mg, comprimé pelliculé - Résumé des caractéristiques du produit [Internet]. [cité 15 sept 2023]. Disponible sur: <https://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr/affichageDoc.php?specid=68938811&typedoc=R>

ANTIOXIDATION POWER OF POLYPHENOLS: MECHANISMS AND APPLICATIONS

Polyphenols are a large family of molecules including: flavonoids, stilbenes, tannins, lignans and phenolic derivatives. They are mainly provided by food (mainly fruits, vegetables and mushrooms). Polyphenols are antioxidant molecules whose purpose is to prevent oxidative stress, that is the imbalance between the quantity of reactive oxygen species and endogenous antioxidant systems in cells. Oxidative stress is linked to aging and several pathologies including neurodegenerative diseases (Alzheimer's disease), cancer and atherosclerosis. Polyphenols stimulate the body's antioxidant defenses. They act by activation of the transcription factor Nrf2 which allows, among other things, the synthesis of antioxidant enzymes in cells. This mechanism is slow and allows antioxidant prophylaxis. Polyphenols also act as antioxidants by scavenging free radicals, which is a fast process to limit occasional oxidative stress. The applications of polyphenols as antioxidant molecules are the prevention of pathologies linked to oxidative stress and the prevention of changes due to aging. These preventive actions involve nutrition with a sufficient daily intake of fruits and vegetables rich in polyphenols. Polyphenols-containing plants are also present in cosmetics to prevent age-related effects. The French and Chinese medicinal plants include numerous species containing polyphenols, all of which are potential sources of antioxidant compounds.

RESUME en français

Les polyphénols sont une vaste famille de molécules regroupant : flavonoïdes, stilbènes, tanins, lignanes et des dérivés phénoliques. Ils sont essentiellement apportés par l'alimentation (notamment les fruits, les légumes et les champignons). Les polyphénols sont des antioxydants dont la vocation est de prévenir le stress oxydant, c'est-à-dire le déséquilibre entre la quantité d'espèces réactives de l'oxygène et d'antioxydants endogènes au niveau cellulaire. Le stress oxydant est lié au vieillissement et à plusieurs pathologies dont les maladies neurodégénératives (Maladie d'Alzheimer), les cancers et l'athérosclérose. Les polyphénols stimulent les défenses antioxydantes de l'organisme. Ils agissent par activation du facteur de transcription Nrf2 qui permet, entre autres, de synthétiser des enzymes antioxydantes de la cellule. Ce mécanisme est lent et permet une prophylaxie antioxydante. Les polyphénols agissent aussi comme antioxydant par piégeage de radicaux libres, un processus rapide permettant de limiter un stress oxydant ponctuel. Les applications des polyphénols comme antioxydants sont la prévention des pathologies liées au stress oxydant et la prévention des changements dus au vieillissement. Ces préventions passent par la nutrition et un apport quotidien suffisant en fruits et légumes riches en polyphénols. Les polyphénols sont aussi présents en cosmétique pour prévenir les effets liés à l'âge. Les plantes médicinales françaises et chinoises regroupent de nombreuses espèces contenant des polyphénols qui sont autant de sources potentielles d'antioxydant.

Titre et résumé en Anglais : voir au recto de la dernière page de la thèse

DISCIPLINE administrative : Pharmacie

MOTS-CLES : polyphénols ; antioxydants ; stress oxydant ; espèces réactives de l'oxygène ; vieillissement

INTITULE ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III - Paul Sabatier
UFR santé - Département des Sciences Pharmaceutiques
31062 TOULOUSE cedex 9 - France

Directeur de thèse : FABRE Nicolas