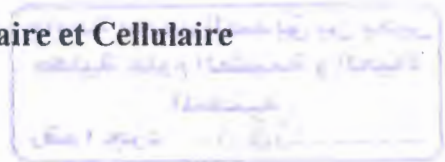


Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université de Jijel, Faculté des Sciences

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire



Mémoire

De fin d'étude en vue de l'obtention du diplôme des études supérieures en
biologie moléculaire et cellulaire.

(D.E.S)

Option : Biochimie

Thème

*Etude de l'activité biochimique
et*

nutraceutique des polyphénols

Membres du jury :

Encadreur : Mr Kebieche Mohamed

Examineur : Mr Sebti



Réaliser par :

Alalta Ratiba
Arzym Aicha
Hamel Fatima

Promotion : Juin 2007.



Remerciements

Nous remercions tout d'abord DIEU le tout puissant qui nous a donné la force, la volonté et le courage pour la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons à remercier par ce présent mémoire tous ceux qui nous ont aidés de près ou de loin pour réaliser ce travail.

En particulier notre encadreur Mr Kebieche Mohamed pour tout son aide sa directive et ses efforts déployés durant la préparation de notre mémoire.

Nous remercions aux membres de jury qui ont bien accepté de juger notre travail.

Nos remerciements vont également à: Mouna, Houda, Sabah et Mounia, A/fatteh, Khalil, Khaled pour leur aide.

Nous exprimons notre profonde reconnaissance à tous les enseignants qui ont contribuent à notre formation: M^{elle} charbel M^{elle} kebsa wided .

Aicha Fatima Khatib

Introduction.....1

CHAPITRE I : GENERALITE

I.1. Définition des polyphénols.....3

I.2. Origine des polyphénols..... 3

 I.2.1. Les Poly phénols d'origine végétale.....3

 I.2.2. Les poly phénols d'origine animale.....4

I.3. Structure et classification des polyphénols4

 I.3.1.les acides phénols4

 a. Acides simples.....4

 b. Dérivé de l'acide benzoïque4

 c. Dérivé de l'acide cinnamique.....4

 I.3.2. Les tanins.....5

 a. Les tanins hydrolysables.....5.

 b. Les tanins condensés.....5

 I.3.3. Les flavonoïdes5

 I.3.3.1. Structure chimique et classification des flavonoides.....6

 I.3.3.2. Distribution11

 I.3.3.3. Localisation.....11

 I.3.3.4. La biodisponibilité11

I.4. Biosynthèse des polyphénols12

 I.4.1. Les voies d'aromagenèses12

 a. Voie de shikimate.....12

 b. Voie de l'acétate12

 c. Voie d'origine mixte.....12

 I.4.2. La biosynthèse des flavonoïdes.....12

I.5. Les propriétés physico-chimiques des polyphénols..... 15

I.6. Les propriété biologique des polyphénols15

 I.6.1. Rôle de défense.....15

 I.6.2. Rôle des flavonoïdes dans la coloration des végétaux16

 I.6.3. Rôle des anthocyanes.....16

 I.6.4. Rôle des flavones et des composés voisins.....16

Chapitre II : Les valeurs nutritionnelles et la pharmaco-biochimie des polyphénols

II.1. Disponibilité alimentaire et valeurs nutritionnelles des poly phénols.....17

 II.1.1. Disponibilité alimentaire17

 II.1.2. Les valeurs nutritionnelles.....18

 ❖ Polyphénols de thé vert18

 ❖ Polyphénols de citron19

 ❖ Polyphénols du vin.....19

II.2. Digestion, absorption, métabolisation et excrétion des polyphénols.....	20
II.3. Les effets biochimique des flavonoides.....	21
▪ Sur les enzymes.....	21
▪ Sur les hormones.....	21
▪ Activité <i>vitaminique P</i>	21
II.4. Les propriétés pharmacologiques.....	22
a. Des flavonoïdes	22
▪ Des anthocyanes	22
▪ Des proanthocyanidines.....	22
b. Des acides phénoliques.....	23
c. Des tanins.....	23
II.5. Les effets thérapeutiques des poly phénols.....	23
II.5.1. Anti-tumorale.....	24
II.5.2. Anti-inflammatoires.....	25
II.5.3. Antidiabétique.....	25
II.5.4. Anti-apoptotique.....	25
II.5.5. Anti-thrombotique.....	25
II.5.6. Anti-microbienne.....	25
a- Anti-bactérienne.....	26
b- Anti-fongique.....	26
c- Anti-virale.....	26
II.5.7. Anti-ulcéreuse.....	26
II.5.8. Antioxydant.....	27

Chapitre III : Le stress oxydant

III. Le stress oxydant.....	28
III. 1. Définition du stress.....	28
III.2. Définition des antioxydants	29
III.3. Définition des dérivés réactifs de l'oxygène.....	30
III.3.1. Définition des radicaux libres.....	30
III.3.2. Origine des radicaux libres.....	30
▪ Origine exogène.....	31
▪ Origine endogène.....	32
III.4. Les défenses contre les EOA (ou antioxydantes).....	32
III.4.1. Les antioxydants enzymatiques.....	33
a. Les superoxydes dismutases (SODs).....	33
b. Les glutathions peroxydases (GPx).....	34
c. Les thiorédoxines (TRx) et la thiorédoxine réductase (TRxR).....	34
d. Les hèmes oxygénases.....	34
III.4.2. Les protéines transporteuses.....	34
a. La ferritine	34
b. La transferrine et sa capacité de saturation en Fer	35

III.4.3. Les molécules antioxydantes de petite taille.....	35
a. Les caroténoïdes.....	35
b. Le glutathion	35
c. Vitamine C.....	35
III.4.4. Les oligo-éléments.....	36
a. Le cuivre.....	36
b. Le zinc.....	36
III.5. Les marqueurs biologiques du stress.....	36
a. La peroxydation lipidique	36
b. Les protéines oxydés.....	37
c. La 8-hydroxy-2'déoxyguanosine.....	37
III.6. Les conséquences du stress oxydant.....	38
❖ Conséquences biochimiques.....	38
❖ Les conséquences biologiques du stress oxydant.....	38
III.7. Les poly phénols et stress.....	38
Conclusion.....	40

Abbréviation

- CEC: Circulation Extracorporelle
- EGCG: Epigallocatechine-3-gallate.
- EOA: Espèces Oxygénées Activées.
- GPx: glutathions peroxydases.
- HDL: High Density Lipoprotéine.
- HIV: Human Immunodeficiency virus.
- HSV: Herpès Simple Virus . .
- LDL: Low Density lipoprotéine.
- LP0: Lipidic Peroxyde (peroxydes lipidiques).
- mARN: messenger Acid Ribonucléique.
- MDA: Malondéaldéhyde.
- SODs: superoxydes dismutases. . . .
- TRx: thioredoxines.
- TRxR: thioredoxine réductase.
- UV: Ultra Violet.
- 8-OH-DG: 8-hydroxy-2'-déoxyguanosine.

Listes des figures

Figure 01: Structure chimique de certains acides phénoliques.

Figure 03: Structure chimique des différentes classes de flavonoides.

Figure 03: Structure chimique de différentes classes de flavonoides (Suite).

Figure 04: Les différentes réactions enzymatiques conduisant aux principales familles des flavonoides.

Listes des schémas

Schéma 01: Déséquilibre de la balance entre antioxydants et pro – oxydants.

Schéma 02: Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqué en biologie.

Schéma 03: Balance entre antioxydants et prooxydants.



Introduction

Introduction

Les métabolites secondaires sont des composés organiques qui ne sont pas directement impliqués dans la croissance, le développement ou la reproduction normale des organismes, la fonction ou l'importance de ces composés est de faciliter la forme physique des plantes en empêchant l'insecte herbivore et l'attaque de microbe pathogène et en facilitant la reproduction en fournissant l'attraction de pollinisateur en tant qu'ou parfum floral ou coloration (Kobayashi et al., 1993 ; Du et al., 1995; Salah et al., 1995 ; Morton et al. ,2000 ; Facchini, 2001).

Dans le cadre de la recherche de nouvelles molécules biologiquement actives d'origine végétale, l'industrie pharmaceutique moderne s'appuie largement sur la diversité de ces métabolites secondaires (Daub et al., 1984). Cette source semble inépuisable puisque seule une petite partie des espèces végétales connues ont été investiguées sur les plans phytochimiques et pharmacologique et que chaque espèce peut contenir des constituants différents (Patrice, 2003), tels que les alcaloïdes, les terpènes, les huiles essentiels et les polyphénols.

Les polyphénols sont des molécules antioxydantes naturelles intéressantes, tant pour la conservation des aliments que des produits cosmétiques (Stern et al., 1996). Ils sont des molécules synthétisées par les végétaux et qui appartiennent à leur métabolisme secondaire. Ils participent à la défense des plantes contre les agressions environnementales , de plus les polyphénols sont des phytomicronutriments et ce sont généralement des pigments responsables des teintes automnales des feuilles et des couleurs des fleurs et fruits (Middleton et al.,2000) .

Beaucoup de travaux scientifiques ont rapporté l'importance des polyphénols tant sur le plan intérêt pharmaceutique que sur le plan diététique et alimentaire. Ces composés sont reconnus pour avoir des propriétés biologiques anti-oxydantes et anti-radicalaires (Bertelli and Trapani ,2002), ils sont largement utilisés en thérapeutiques comme : Vasculoprotecteurs, anti-inflammatoires, inhibiteurs enzymatiques et anti-radicalaires (Bruneton, 1993).

Ainsi les études multiples attestant de l'impact positif de la consommation de polyphénols sur la santé et la prévention des maladies, les industriels commercialisent maintenant des aliments enrichis en polyphénols ou des suppléments alimentaires. De

plus les polyphénols peuvent mettre à profit leur action antioxydante pour assurer une meilleure conservation des aliments, comme ils pourraient remplacer la vitamine C ou des agent de conservation chimiques (Stern et al ; 1996)

De par leur importance et l'attention que les grands laboratoires prêtent aux polyphénols nous voyons tout l'intérêt d'en faire un sujet de recherche bibliographique en abordant la biochimie de ces polyphenols, les différentes activités pharmacologiques notamment antistress et aussi leur intérêt comme aliment fonctionnel dans nos régimes alimentaires. Autrement dit la nutraceutique des composés polyphénoliques.

|



Chapitre I

Chapitre I

I. Généralité

I.1 Définition

Les polyphénols sont des molécules qui représentent une famille très large et complexe produits par les végétaux et les microorganismes (Buleon et al., 2004). La structure de base qui les caractérise est la présence d'un ou de plusieurs hydroxyles modifiés ou non, attachés à un noyau aromatique (Harbone, 1994). En bref, les composés polyphénoliques sont des dérivés non azotés dont le ou les cycles aromatiques sont principalement issus du métabolisme de l'acide shikimique ou de celui d'un polyacétate (Bruneton, 1999). Les polyphénols constituent un groupe de substances variées et ubiquistes dont font partie les flavonoides, les tanins, les dérivés phénylpropanoïdes tels que : Les lignanes, les esters et les amides hydroxybenzoïques, les xanthones et de nouveaux composés sont identifiés continuellement (Marouf, 2000). Les composés phénoliques se présentent liés à des glucosides, surtout lorsqu'ils sont en solution dans le suc vacuolaire (Richter, 1993).

I.2. Origine des polyphénols

I.2.1. Polyphénols d'origine végétale

Les polyphénols sont présents partout dans les racines, les tiges, les fleurs, les feuilles de tous les végétaux. Les principales sources alimentaires sont les fruits, légumes, et les boissons (thé, jus de fruits..), les céréales et les légumes secs (Middleton et al., 2000).

Au niveau des plantes, les polyphénols interviennent dans la structure des parois (lignines, esters phényliques dans les arabinoxylanes et des pectines..), les tanins constitutifs des parois et aussi dans les couleurs (Buleon et al, 2004) les polyphénols et surtout les flavonoides sont abondants et diversifiés chez les plantes supérieures particulièrement dans certaines familles: Opiacées, astéracées, légumineuses et polygonacées. Ils sont présents dans les organes aériens et ayant une teneur maximale dans les organes jeunes tels que les feuilles et boutons floraux, (Marouf, 2000).

I.2.2 .Les polyphénols d'origine animale :

Le monde animal est très concerné par les polyphénols, surtout chez les insectes qui les fabriquent à partir des sécrétions des bourgeons de nombreux arbres et la modifient par leurs enzymes salivaires (Donadieu, 1975).

I.3. Structure et classification des polyphénols

Les polyphénols sont regroupés essentiellement en trois familles: Acides phénoliques , tanins , et flavonoides .

1.3.1. Les acides phénoliques

Les acides phénoliques sont largement distribués dans les fruits , les tiges et les feuilles des légumes . De plus, le thé vert et le vin rouge sont riches en ces composés (Benabdallah, 2002) . Ils sont en principe solubles dans les solvants organiques polaires (Bruneton, 1993) . Les acides phénoliques sont divisés en trois classes:

- Les acides phénoliques simples : Catéchol (fig.1-a).
- Les acides phénoliques dérivés de l'acide benzoïque : Acide vanillique (fig.1-b).
- Les acides phénoliques dérivés de l'acide cinnamique : acide caféique (fig.1-c).

a. Les acides phénoliques simples

Les phénols simples sont plutôt rares dans la nature à l'exception de l'hydroquinone qui existe dans plusieurs familles végétales (Benabdallah, 2002).

b. Les acides phénoliques dérivés de l'acide benzoïque

Sont des dérivés hydroxylés de l'acide benzoïque comme l'acide vanillique (Haslam and lilley, 1988). Ils sont très communs aussi sous formes libres que combinés à l'état d'ester ou d'hétérosides (Bruneton,1993) .

c. Les acides phénoliques dérivés de l'acide cinnamique

La plupart des acides phénoliques en C₆-C₃ (Acide P-coumarique, caféique, sinapique) ont une distribution très large (Bruneton, 1993), les autres (Acide O-coumarique, O-ferulique) sont les composés majeurs (Benabdallah, 2002).

Ils sont souvent estérifiés, amidifiés (Tyramine) ou combinés avec les sucres (Bruneton, 1993).

I.3.2. Les tanins

Les tanins sont des molécules polyphénoliques hydrosolubles de poids moléculaires compris entre 500 et 3000 Da (Bruneton, 1993). Ils sont présents dans les feuilles, les fleurs et les graines des plantes (Benabdallah, 2002). On distingue chez les végétaux deux groupes de tanins : les tanins hydrolysables et les tanins condensés (Bruneton, 1993).

a. Les tanins hydrolysables

Sont des hétéropolymères dont l'hydrolyse chimique ou enzymatique libère un sucre et un acide phénolique (Hagerman and Butler, 1989) est soit l'acide gallique (Fig.2-a), soit l'acide hexahydroxydiphénique (Fig. 2-b) et ses dérivés comme l'acide élлагique (Fig.2-c) (Bruneton, 1993). La pédunculagine est le tanin hydrolysable représentant de cette classe (fig.2-d) (Hagerman, 1989).

b. Les tanins condensés ou proanthocyanidines

Sont des polymères flavaniques, ils sont constitués d'unités de flavan-3-ols liés entre elles par des liaisons C-C (Bruneton, 1993). (fig.2-e) (Benabdallah, 2002).

I.3.3. Les flavonoïdes

Le nom flavonoïde est dérivé du mot « flavus » en latin qui signifie jaune. Les flavonoïdes furent découverts en 1936 par le Hongrois Szent-györgyi dans le zeste de citron (Roulier, 2003). Ils sont responsables de la coloration des fleurs et des fruits, les flavonoïdes sont présents dans les cellules épidermiques des feuilles assurant ainsi la protection des tissus contre les rayonnements UV (Harborne, 1988 ; Cook and Smman, 1996). Ils se trouvent surtout dans les parties aériennes des végétaux (Algebra, 2002).

a. Structure chimique et classification des flavonoides

La biosynthèse des flavonoides justifie la présence d'au moins trois groupements hydroxyles en C₅-C₇-C₄ (Bruneton, 1993). Ils ont le même élément structural de base à savoir, l'enchaînement 2-phényl-chromane (Havesteen, 1983). Les flavonoides sont caractérisés par une structure commune C₆-C₃-C₆ dans laquelle de cycle benzénique A et B sont réunis par une chaîne de trois carbones (Fig.3) (Samman and cook, 1996). Les flavonoides sont des substances très répandues à l'état naturel. Structurellement, ils se répartissent en quinze familles de composés dont les plus importants sont les suivants selon (Balentine, 1997 ;Harbowy and Balentine,1997).

Chalcone et aurone (Fig.3-a, b)

Flavanones et flavanonols (Fig.3-c, d)

Flavones et flavonols (Fig.3-e, f)

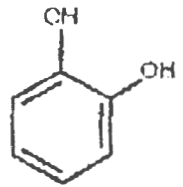
Isoflavonoides (Fig.3-g)

Anthocyanidines (fig.3-h)

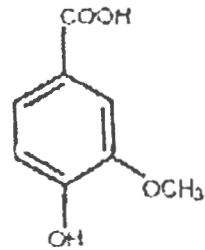
Biflavonoides (Fig.3-i)

Hétérosides flavonoidiques (Fig.3-j)

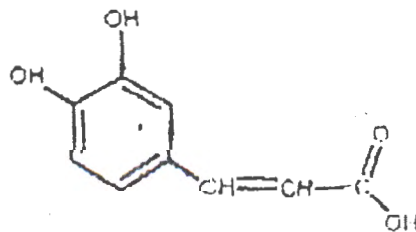
Flavonoides sulfatés (Fig.3-l) (Bruneton, 1993).



a) 1,2-dihydroxybenzène (Catéchol)

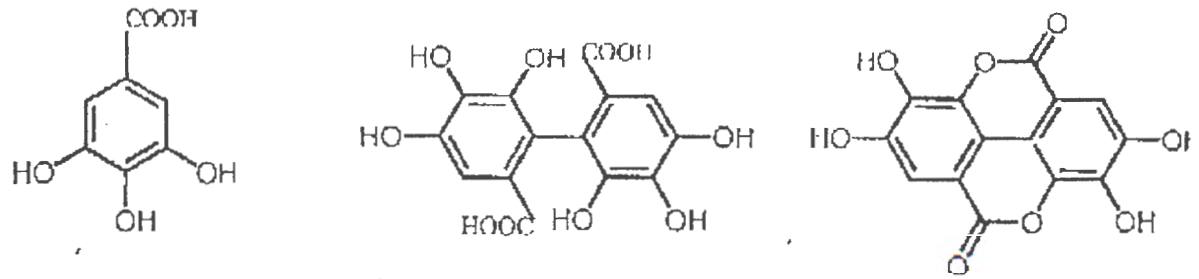


b) Acide 4-hydroxy, 3-méthoxybenzoïque (Acide vanillique)



c) Acide 3,4-dihydroxycinnamique (Acide caféique)

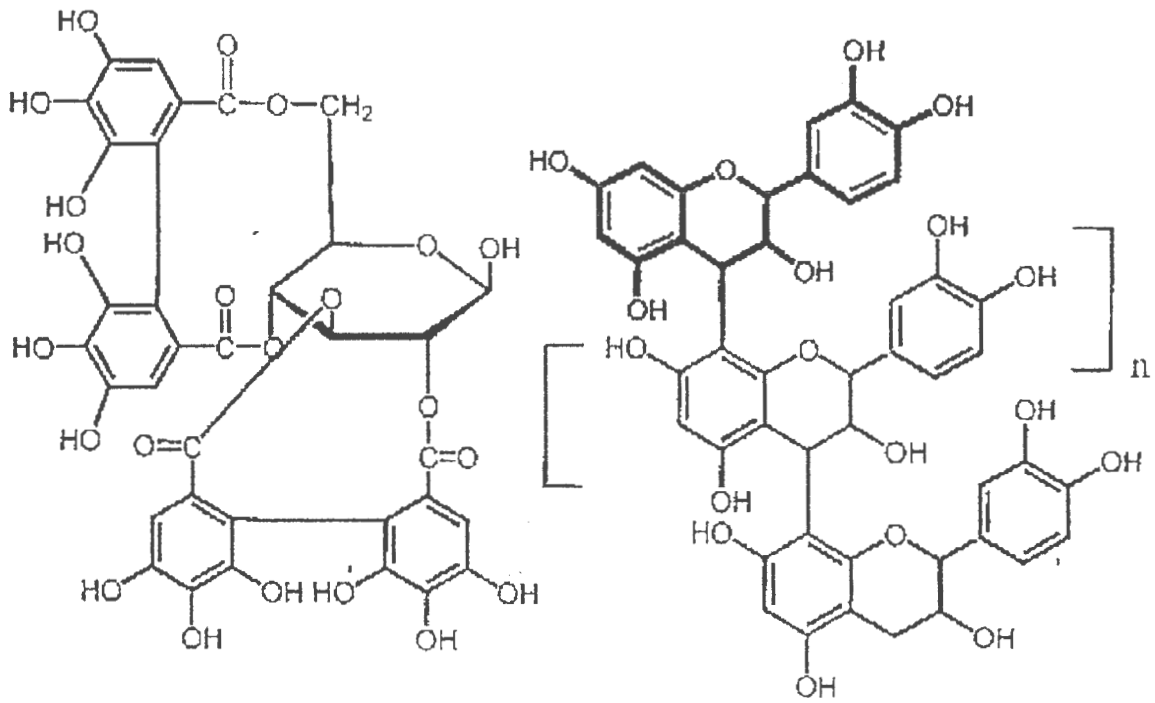
Fig.1. Structure chimique de certains acides phénoliques : a) Acide phénolique simple, b) Acide phénolique dérivé de l'acide benzoïque et c) Acide phénolique dérivé de l'acide cinnamique (Ben Abdallah,2002).



a) Acide 3,4,5-trihydroxybenzoïque (Acide gallique)

b) Acide hexahydroxydiphénique

c) Acide éllagique

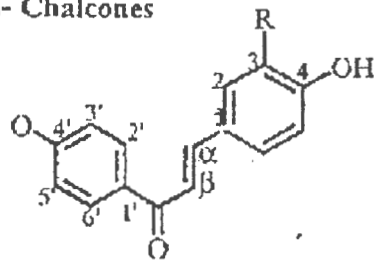


d) Pédunculagine

e) Tannin condensé

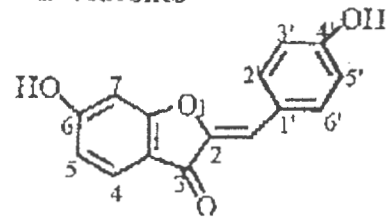
Fig.2. Structure chimique des unités structurales des tannins hydrolysables (a, b, c), de la pédunculagine (d) et d'un tannin condensé dont la structure en gras représente son unité structurale (e) (Hagerman et Butler, 1989).

a- Chalcones



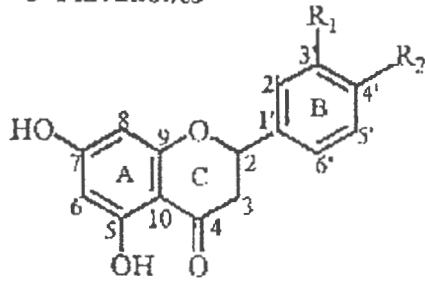
R = H: Isoliquiritigénine
R = OH: Butcine

b- Aurones



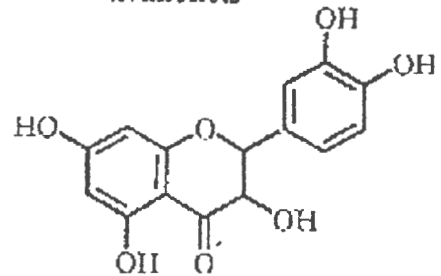
Hispidol

c- Flavanones



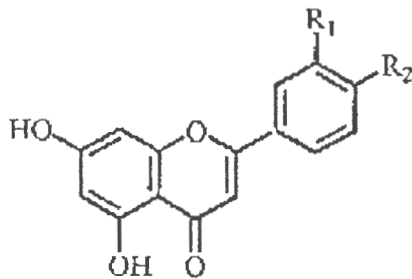
R₁ = H, R₂ = OH: Naringénine
R₁ = OH, R₂ = OCII₃: Hespéritine

d- Flavanonols



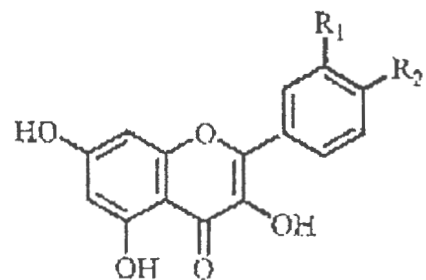
Taxifoline

e- Flavones



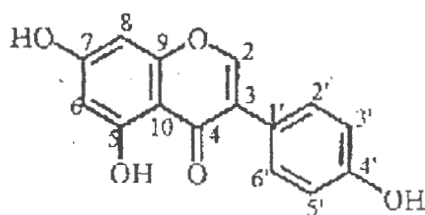
R₁ = H, R₂ = OH: Apigénine
R₁ = R₂ = OH: Lutéoline

f- Flavonols



R₁ = R₂ = OH: Quercétine
R₁ = H, R₂ = OH: Kaempférol

g- Isoflavonoïdes



h- Anthocyanidines

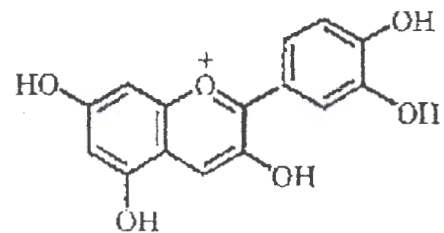
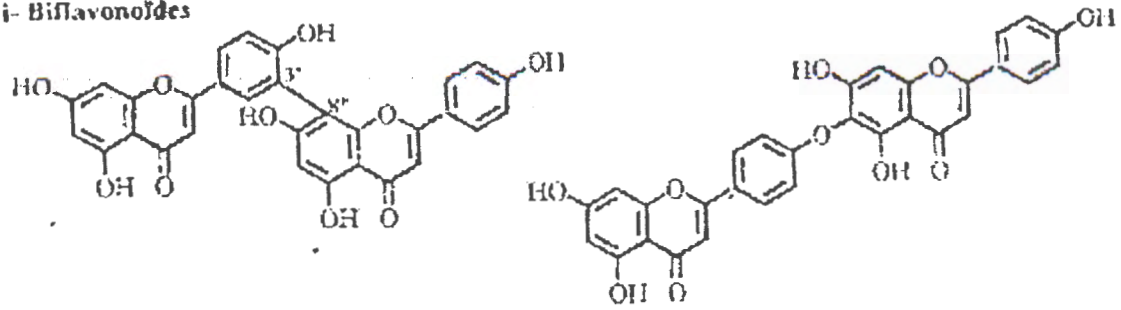


Fig.3. Structure chimique des différentes classes de flavonoides (Bruneton, 1993)

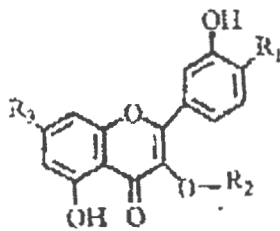
i- Biflavonoïdes



Amentoflavone

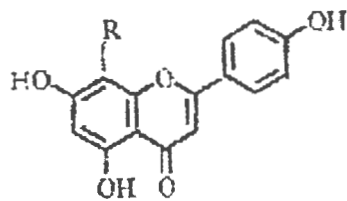
Furofuranone

j- Flavonoïdes-O-glycosides



$R_1 = \text{OH}$, $R_2 = \text{Rhamnoglucoside}$, $R_3 = \text{OH}$: Rutine
 $R_1 = \text{OCH}_3$, $R_2 = \text{H}$, $R_3 = \text{Rhamnoglucoside}$: Diosmine

k- Flavonoïdes-C-glycosides



$R = \text{Glucose}$: Apigénine 8-C- β -D-glucopyranoside

l- Flavonoïdes sulfatés

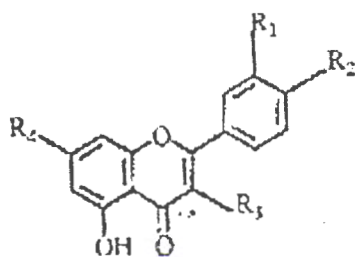


Fig.3. Suite. Structure chimique de différentes classes de flavonoïdes (ben Abdallah, 2002)

b. Distribution des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des constituants caractéristiques des plantes vertes, ils ont été identifiés dans toutes les parties de la plante y compris les feuilles, les racines, les tiges. (Benabdallah, 2002). Ce sont toujours des flavonoïdes majoritairement des O-et C-hétérosides de flavones et des dérivés O-uronique (Bruneton, 1993). La distribution de ces composés et des hétérosides de flavones et flavonols qui les accompagnent varie en fonction des organes (bois, écorces, feuilles) (Larson, 1988 ; Hasler, 1992). Le monde animal est lui aussi concerné par les flavonoïdes surtout de type aglycones on trouve par exemple de la chrysin, de la quercétine, de la galangine et de la pinocembrine dans la propolis (Kebba, 2006).

c. Localisation des flavonoïdes :

Les flavonoïdes sont présents dans la cuticule foliaire et dans les cellules épidermiques des feuilles, assurant ainsi la protection des tissus contre les effets nocifs du rayonnement UV (Benabdallah, 2002). Les formes hétérosidiques des flavonoïdes, hydrosolubles s'accumulent dans les vacuoles et selon les espèces se concentrent dans l'épiderme des feuilles ou se répartissent entre l'épiderme et le mésophylle (Bruneton, 1993).

d. La biodisponibilité des flavonoïdes

La biodisponibilité des flavonoïdes est l'un des sujets compliqués, et les études faites dans ce domaine restent controversées (Kebba, 2006) car elles ne prennent pas en considération certains paramètres comme l'absorption intestinale et le métabolisme splanchnique (Vanessa et al., 2003). Les études de Vanessa et ses collaborateurs montrent que cette biodisponibilité dépend de 3 facteurs essentiels :

- La capacité de transport à travers la bordure en brosse.
 - L'intensité de la sécrétion intestinale des flavonoïdes conjugués vers la lumière intestinale et vers le sang.
 - La capacité de la sécrétion biliaire (Williams et al., 2004 ; Middleton et al., 1996).
- L'absorption intestinale des flavonoïdes peut être excessivement variable (Scalbert et al., 2000), elle dépend de leur degré de glycosylation (Hollman et al., 1995).

I.4. La biosynthèse des polyphénols

On note différentes voies de biosynthèse des composés phénoliques selon la bibliographie consultée à savoir:

a. la voie de shikimate

La voie la plus courante est celle via le shikimate (l'acide shikimique), conduit des oses aux acides aminés aromatiques (phénylalanine, et tyrosine) puis par désamination de ces derniers, aux acides cinnamique et leur très nombreux dérivés : Acide benzoïque, acétophénone, lignanes et coumarines (Bruneton, 1993).

b. La voie de l'acétate

L'autre voie par de l'acétate, conduit à des poly-B-cetoester de longueurs variables. Les polyacétates qui engendrent par cyclisation des composés souvent polycycliques : Iso-coumarines, santones, quinones (Bruneton, 1993).

c. La voie d'origine mixte

La participation simultanée du shikimate et de l'acétate élaboré des composés d'origine mixte (flavonoïdes; stilbenes...) et également des dérivés mixtes du shikimate et du mevalonate (Bruneton, 1999).

I.4.1. La biosynthèse des flavonoïdes

Les flavonoïdes représentent une très large gamme de métabolites secondaires des plantes, appartenant à la famille des poly phénols (Gabor, 1988) Pour cette raison il nous semble utile de donner une présentation générale de ces composée sur la biosynthèse des flavonoïdes.

Les flavonoïdes sont synthétisés au niveau du chloroplaste et participent à la phase lumineuse de la photosynthèse comme transporteurs d'électrons, certain quittent le chloroplaste et s'accumulent dans les vacuoles (Abdelghafour, 2003). Leur biosynthèse se fait à partir d'un précurseur commun, la 4,2',4',6'-tétrahydroxychalcone. (Heller and Forkmann, 1986 ; Harborne et al., 1993 ; Grisebach, 1982) avec l'intervention de la chalcone synthase, cette chalcone de couleur jaune,

est métabolisée en différentes classes de flavonoïdes sous l'action d'enzyme spécifiques (Kebsa, 2006): Flavanone , aurone (jaune), 2,3-dihydroflavonol ou flavanonol , flavone (ivoire), anthocyanidine (rouge-bleu), flavonol (jaune), catéchine (Fig.04). Des étapes ultérieures, surtout de glycosylation et d'acylation, amènent les flavonoïdes à la forme définitive dans laquelle ils se trouvent in vivo. (Candé et al., 2002).

phénylalanine + 4-coumaryl-CoA

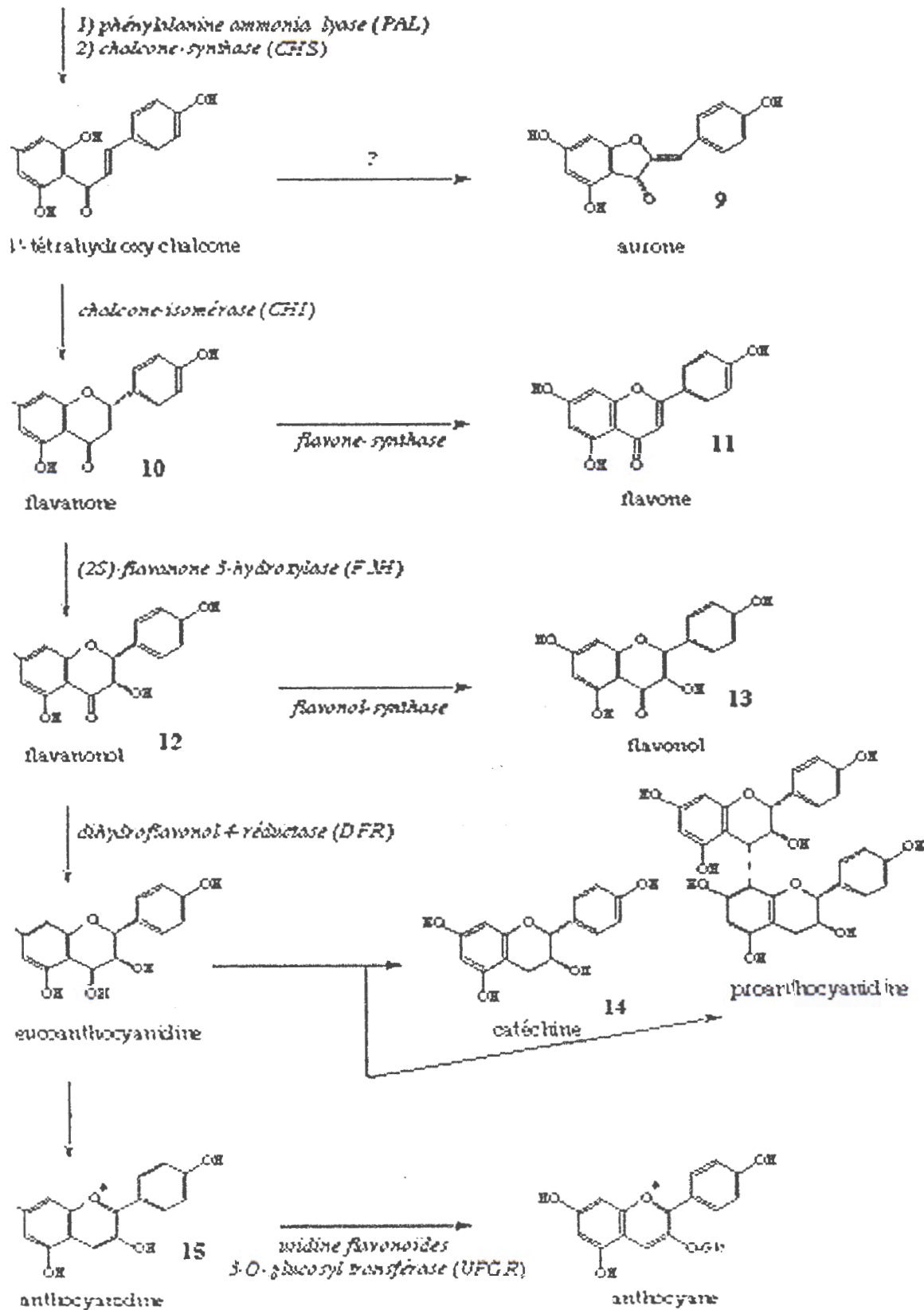


Fig.4. Schéma illustrant les différentes réactions enzymatiques conduisant aux Principales familles des flavonoides (Heller and Forkmann, 1986 ; Harborne et al, 1996 ; Grisebach et al., 1983).

I.5. Les propriétés physico-chimiques des polyphénols

Comme l'ensemble des dérivés hydroxyles les polyphénols sont des molécules associées par des liaisons hydrogènes donc volatiles. Ils sont très solubles dans la plupart des solvants organiques.

Les polyphénols absorbent vers 240nm (noyau benzénique), les polyphénol forment avec l'eau un hydrate peu stable, fondant à 150°C avec décomposition en ses élément (Clifford et al., 1996 ; Jang et al., 1997).

Les phénols sont en principe solubles dans les solvants organiques polaires.

Les tanins sont dissolvent dans l'eau sous forme de solution colloïdales, mais leur solubilité varie selon le degré de polymérisation .Ils sont solubles dans les alcools et l'acétone.

En règle générale, les hétérosides sont hydrosolubles et solubles dans les alcools. (Bruneton, 1993).

I.6. Les propriétés biologiques des polyphénols

Les polyphénols interviennent dans la qualité alimentaire des fruits, les anthocyanes et certains flavonoides participent à la coloration des fruits mûrs. Les composés phénoliques déterminent également la saveur des fruits: Les tanins sont à l'origine de la sensation d'astringence des fruits non mûrs, les flavanones sont responsables de l'amertume des Citrus et peuvent donner naissance, par transformation chimique, à des dihydrochalcones à saveur sucrée (Dubois et al., 1977).

I.6.1. Le rôle de défense

Des composés phénoliques sont impliqués lorsque les plantes soumises à des blessures mécaniques des phénols simples sont synthétisées et l'activité peroxydasique caractéristique des tissus en voie de lignification est stimulée. Ces réactions aboutissent à la formation au niveau de la blessure d'un tissu cicatriciel résistant aux infections (Fleuriet and Macheix, 1977).

La capacité d'une espèce végétale à résister à l'attaque des insectes et des microorganismes et souvent corrélée avec la teneur au composé phénolique (Rees and Harborne, 1985).

Chapitre II

Chapitre II

II. Les valeurs nutritionnelles et la pharmaco-biochimie des polyphénols

Ces dernières années, les épidémiologistes ont attiré l'attention sur les polyphénols, notamment sur le rôle des anti-oxydants présents dans l'alimentation et leur implication dans la prévention de certaines maladies, telles que les maladies cardio-vasculaires (Berden et al., 2000), neurodégénératives (maladie d'Alzheimer) (Orogogozo et al., 1997) et certains types du cancer (Holman et al., 1996; Tuckmantel et al., 1999). Les recherches ont montré que l'oxydation incontrôlée dans les cellules joue un rôle important dans le vieillissement ainsi que dans le développement de certaines pathologies. Les polyphénols, puissants anti-oxydants (Kondo et al., 1996) et capteurs de radicaux libres (Arteel et al., 2000), sont probablement une des familles de molécules les plus actives vis-à-vis de ces désordres physiologiques. Ils sont présents dans la plupart des fruits et légumes, et en particulier dans le thé, le vin et le cacao (Bravo, 1998).

II.1. Disponibilité alimentaire et valeurs nutritionnelles des polyphénols

II.1.1. Disponibilité alimentaire

Les principales sources alimentaires des polyphénols sont les fruits (Litchi, raisin) et les boissons (Guyots et al., 1998) mais aussi dans les légumes, les produits transformés comme le chocolat, thé, le vin rouge. L'homme consomme environ un gramme de polyphénols par jours, soit dix fois plus que la vitamine C (Brat, 2006).

-Le thé est une importante source d'acide gallique : Les feuilles de thé peuvent contenir jusqu'à 4.5 g/kg du poids à l'état frais (Thomas-Barberan et al., 2000).

-L'acide férulique est l'acide phénolique le plus abondant dans les grains de céréales, qui constituent sa source diététique principale. La teneur en acide férulique du grain de blé est 0.8-2 g/kg de poids sec, qui peut représenter jusqu'à 90% de polyphénols totaux (Soslulski et al., 1982, Lempereur et al., 1997).

- Les flavonols sont généralement présents en concentrations relativement basses de 15 - 30 mg/kg de poids frais. Les sources les plus riches sont les oignons (jusqu'à 1.2 g/kg de poids à l'état frais), le chou vert, pommes, haricots vert, les poireaux, le brocoli, et les myrtilles. Le vin rouge et le thé contiennent également jusqu'à 45 mg/l flavonols/L. (Macheix et al., 1990).

- En nourritures humaines, des flavanones sont trouvées aux tomates et dans certaines plantes aromatiques telles que le monnayage, mais elles sont présentes en concentrations élevées seulement dans les agrumes (Thomas-Barberan et al., 2000).

- Les catéchines sont trouvées dans beaucoup de types de fruits (les abricots, qui contiennent 250 mg/kg de poids à l'état frais, sont la source la plus riche). Ils sont également présents dans le vin rouge (jusqu'à 300 mg/l), mais le thé vert et le chocolat sont les sources de loin les plus riches. Une infusion de thé vert contient jusqu'à 200mg catéchines (Lakenbrink et al., 2000).

- Le soja et ses produits traités sont la source principale des isoflavones, ils sont trouvés presque exclusivement dans les plantes légumineuses (Coward et al., 1998).

II.1.2. Les valeurs nutritionnelles

Les polyphénols sont les micronutriments les plus abondants dans notre régime, leurs effets sur la santé dépendent de la quantité consommée et de leur disponibilité biologique (Shahidi et al., 1995)

❖ Polyphénols de thé vert

Le thé vert est une importante source des polyphénols (Barberan et al., 2000) Les polyphénols de thé vert sont les composés anti-oxydants les plus efficaces (4 fois plus puissants que la vitamine C et 200 fois plus que la vitamine E), pensée pour réduire l'incidence du cancer et des maladies du cœur (maladies cardiovasculaire). Les flavonoïdes principales dans le thé vert sont les Catéchines (James et al., 2002). Ces derniers combattent la formation de la plaque dentaire et les bactéries de la cavité buccale en inhibant la concentration des bactéries *Streptococcus mutans* impliquées dans le développement des caries (Periodontal, 2004).

Les études utilisant les cultures cellulaires montrent que l'épigallocatechine-3-gallate (EGCG), le principal polyphéno. présent dans le thé vert possède une puissante activité anti-inflammatoire et anti-proliférative capable d'inhiber sélectivement la croissance cellulaire et d'induire l'apoptose dans les cellules cancéreuses sans affecter les cellules normales (Ariane et al., 2007).

Selon les études de Roussel, les buveurs de thé vert riche en catéchine ont des meilleures capacités cérébrales que les buveurs de café ou de thé noir et sont une cible moins fragile pour les maladies neurodégénératives comme Alzheimer ou Parkinson (Roussel, 2006).

Action des poly phénols du thé vert sur le mauvais cholestérol : Une consommation quotidienne de cinq tasses de thé par jour entraîne au bout de quelques mois une baisse quantité du LDL cholestérol, (le mauvais cholestérol par opposition au HDL-cholestérol) (Rosen et al., 1993).

Une action digestive des polyphénols a été démontrée : Boire du thé vert limite l'absorption des graisses au cours de la digestion, ainsi une tasse de thé prise en fin de repas environ 40 minutes après, facilitera la digestion en activant l'élimination des matières grasses (Hamilton- Miller, 1984).

❖ Polyphénols de citron

Les biflavonoides de citron possèdent l'activité anti-oxydante et la capacité d'augmenter les niveaux intracellulaires de la vitamine C, elles exercent des effets bénéfiques sur l'écoulement capillaire de perméabilité du sang, elles montrent également certains de l'anti-allergie et des avantages anti-inflammatoires de la quercétine (Spedding et al., 1989).

❖ Polyphénols du vin

En effet, des recherches réalisées *in vitro* sur des extraits des polyphénols à l'état pur, isolés de ces aliments, dont le vin, démontrent qu'ils sont :

- Antiagrégants plaquettaires : Par la diminution du taux des plaquettes activées (Renaud et al., 1992, Petroni et al., 1995, Abuamsha et al., 1996) tout comme l'alcool, sans en avoir l'effet "rebond" (Renaud et al., 1996) susceptible de causer la mort subite ou des accidents ischémiques graves.

- Anti-inflammatoires : Par la protection de l'oxydation des LDL cholestérol (Frankel et al., 1993, Kanner et al., 1994, Meyer et al., 1997). Et des acides gras poly insaturés (éicosanoïdes) Pace et al., 1995, Laughton et al., 1991)

- Anticancéreux : Plus particulièrement, le resvératrol, qui montre, *in vitro*, une action sur les trois phases principales de cancérisation (Jang et al., 1997) :

Initiation, promotion et propagation; cette molécule semble même être capable de lutter contre certaines formes de cancers, de façon préventive, en inhibant l'expression de gènes codant pour des enzymes nécessaires à l'étape d'initiation (protéine kinase C, mARN de COX-2) (Subbaramaiah et al., 1998).

II.2. Digestion, absorption, métabolisation et excrétion des polyphénols

Les flavonoïdes sont présents sous plusieurs formes, cette particularité va leur conférer des métabolismes différents. Tous les flavonoïdes à l'exception des flavanols sont trouvés sous les formes glycosylés (Crespy et al., 2002) qui doivent être hydrolysés par la flore intestinal au niveau du colon avant de pouvoir être absorbés ainsi que les formes libres sont absorbées directement au niveau de l'intestin grêle (Kebsa, 2006), la plupart des glycosides résistent à l'hydrolyse acide dans l'estomac et arrive probablement ainsi intact dans le duodénum (Gee et al.; 1998), ce dernier est le site crucial de l'absorption des flavonoïdes diététiques, à ce niveau les aglycones sont métabolisés par les enzymes de conjugaison (Crespy et al., 2001; Manach et al., 2004), les aglycones et quelques glycosides peuvent être absorbés dans l'intestin grêle (Manach et al., 1995; Hollman et al., 1997) et les métabolites résultants sont ensuite secrétés dans la muqueuse et le sang (Manach et al., 2004). De même l'absorption de la quercétine est plus rapide et efficace après l'ingestion des oignons, qui sont riches en glucosides, qu'après l'ingestion des pommes contenant des glucosides (Hollman et al., 1997).

Les métabolites des flavonoides sont ensuite éliminés soit par voie biliaire ou urinaire (Sfakianos et al., 1997; Kohri et al., 2001).

II.3. Les effets biochimique des flavonoides

▪ Sur les enzymes

Les flavonoïdes sont connues pour inhiber certains nombres d'enzymes telles que : l'aldose réductase (Jager et al., 1998), xanthine oxydase (Koch et al., 1992), phosphodiesterase (Alcaraz et al., 1987), Ca^{2+} , ATPase (Scerola et al., 1984),

lipooxygénase (Baumann et al., 1980) et la cyclooxygénase (Varma and Kinoshita, 1976). Les flavonols comme la quercétine, myricétine et le kaempferol inhibent l'activité d'adénosine désaminase des cellules endothéliales, tandis que les flavones n'ont pas cette activité (Nagai T et al., 1992).

Les flavonoides inhibent l'élévation de Ca^{2+} intracellulaire en réduisant l'activité de phospholipase C (Musci et al., 1985), et ils possèdent les effets inhibiteurs efficaces sur plusieurs systèmes enzymatiques tel que la protéine kinase-C (Calixto et al., 1991).

Les polyphénols inhibent les enzymes de réplication virales telles que la transcriptase inverse du HIV, la RNA polymérase du virus de l'influenza ou d'autres enzymes telles que la poly-ADP-ribose glycohydrolase. Ces effets sembleraient toutefois être non spécifiques.

Les polyphénols pourraient induire la production de diverses cytokines dont la HIV-cytokine (Sakagami et al., 1995).

▪ **Sur les hormones**

Les flavonoides ont été également montrés pour avoir l'activité régulatrice des hormones, en à 17- β -hydroxy stéroïde déshydrogénase qui régule les niveaux d'estrogène et androgène chez l'homme et à 3 β -hydroxy stéroïde déshydrogénase qui régule les niveaux de la progestine et les androgènes (Noro et al., 1983). Quercétine, myricétine, rutine et kaempferol affectent le transport, le métabolisme et l'action des hormones thyroïdiennes, Quercétine, myricétine, rutine, kaempferol, galangine, spirenoside et robinine sont des inhibiteurs non toxiques (Petkov et al., 1981).

▪ **Activité vitaminique P**

C'est la principale activité attribuée aux flavonoides, ils diminuent la perméabilité capillaire sanguin, en renforçant leur résistance (Guohua et al., 1997 ; Gil et al., 1994).

II.4. Les propriétés pharmacologiques

a. Des flavonoïdes

Les flavonoïdes agissent sur le système cardio-vasculaire. Ils augmentent la circulation périphérique, dilatent les vaisseaux coronaires, influencent l'hémostasie et

diminuent la pression sanguine. Les flavonoïdes protègent les cellules tissulaires des dégâts des radiations. Ils ont également des propriétés inhibitrices de l'agrégation plaquettaire. Ils exercent un effet inhibiteur sur la biosynthèse des prostaglandines. Les leukotriènes qui sont des métaboliques biologiquement actifs de l'acide arachidonique qui jouent un rôle important dans le complexe processus inflammatoire (www.Labosp.com. le syndrome métabolique).

- **Des anthocyanes**

Plusieurs études suggèrent que les anthocyanes ont un effet bénéfique dans les traitements de nombreuses maladies de microcirculation résultantes de la fragilité des capillaires (Havesteen, 1983). Ces pigments peuvent aussi, prévenir le cholestérol responsable de l'athérosclérose (Kadar et al., 1979, Scharre and Obre, 1981). Ils possèderaient, en plus d'autres propriétés biologiques comme agents anti-inflammatoires et anti-cancérogènes (Kamei et al., 1995). Les effets positifs de ces pigments peuvent être liés à leur potentiel antioxydant démontré par plusieurs études in vitro (Tsuda et al., 1994). Ces anthocyanes peuvent, en effet attaquer les radicaux O°_2 (Sichel et al., 1991, Tsuda et al., 1996), OH° (Tsuda et al., 1996), ROO° et l'oxyde nitrique (Sabe et al., 1995).

- **Des proanthocyanidines**

En effet, les propriétés vasculoprotectrices de ces dérivés sont supérieures à celles de la rutine, utilisée en thérapeutique sous forme de dérivés hémisynthétiques hydrosolubles, et des flavonoïdes classiques. Des spécialités pharmaceutiques contiennent soit uniquement des oligomères procyanidoliques (notamment extraits de pépins de raisin) soit des extraits totaux contenant ces composés en proportion importants. Des crèmes "anti-vieillessement" contenant des proanthocyanidines sont proposées en cosmétologie. La littérature montre également pour ces substances un intérêt renouvelé lié aux propriétés antioxydantes et antiradicalaires (Bahorun et al., 1994).

- b. Des acides phénoliques**

Leur propriété thérapeutique est très limitée : Propriété antiseptiques urinaires de l'arbutoside, propriété anti-inflammatoires des dérivés salicylés, propriétés

antibactériennes et antifongiques. Les esters hétérosidiques phénylpropanoïques montrent des potentialités pharmacologiques intéressantes (Bruneton, 1993).

Les polymères des acides p-coumarique, férulique et caféique possèdent une activité anti-HIV comparable à celle des lignines naturelles alors que les polysaccharides et les monomères dérivés du motif phénylpropane sont sans effet (Sakagami et al., 1995).

c. Des tanins

Les tanins pourraient avoir tout autant d'importance par apport à la santé : Ils forment des complexes très stables avec les protéines (Murray et al., 1994), comme les enzymes digestives et autres protéines fongiques ou virales.

Des propriétés spécifiques ont été attribuées aux tanins : Augmentation de résistance capillaire, diminution de la perméabilité capillaire, augmentation du tonus veineux, stabilisation du collagène...leur activité inhibitrice sur l'histidine décarboxylase (Bruneton, 1993).

Certains tannins peuvent induire l'apoptose (mort programmée de la cellule par fragmentation de l'ADN) de certaines cellules humaines leucémiques. Il paraît cependant difficile de tuer sélectivement de cette façon les cellules infectées (Sakagami et al., 1995).

II.5. Les effets thérapeutiques des polyphénols

Des études *in vitro* conduisent à des nombreux effets thérapeutiques des polyphénols tels que la propriété anti-inflammatoire (Kitanak et al., 1990), antiagrégante plaquettaire (Pace et al., 1996), antioxydante (Frankel et al., 1993), anti-cancéreuse (Jang et al., 1997), anti-allergique, anti-thrombotique, anti-bactérienne (Middelton et al., 2000). Ces substances sont supposées exercer un effet bénéfique sur la santé humaine, et particulièrement envers les maladies cardiovasculaires (Renaud et al., 1992), (Tableau 1).

Tableau 1 Activités biologiques des composés polyphénoliques

POLYPHENOLS	ACTIVITES	AUTEURS
Acides Phénols (cinnamiques et benzoï ques)	Antibactériennes Antifongiques Antioxydantes	Didry et al. 1982 Ravn et al. 1984 Hayase et Kato 1984
Coumarines	Protectrices vasculaires et antioedémateuses	Mabry et Ulubelen 1980
Flavonoïdes	Antitumorales Anticarcinogènes Anti-inflammatoires Hypotenseurs et diurétiques Antioxydantes	Stavric et Matula 1992 Das et al. 1994 Bider et al. 1987 Bruneton 1993 Aruoma et al. 1995
Anthocyanes	Protectrices capillaro-veineux	Bruneton 1993
Proanthocyanidines	Effets stabilisants sur le collagène Antioxydantes Antitumorales Antifongiques Anti-inflammatoires	Masquelier et al. 1979 Bahorum et al. 1994, 1996 De Oliveira et al. 1972 Brownlee et al. 1992 Kreofsky et al. 1992
Tannins galliques et catéchiques	Antioxydantes	Okuda et al. 1983 Okamura et al. 1993

II.5.1. Anti-tumorale

Les flavonoïdes réduisent l'apparition de tumeur dans les études de Cancérologie, notamment pour les cancers de la peau, du colon et du sein. Leurs impacts se situent au niveau du processus de carcinogenèse. Au niveau de la phase d'initiation il empêche la dénaturation au niveau de l'ADN, au niveau de la phase promotion : En inhibant la croissance et la prolifération des cellules cancéreuse, puis en phase de progression : En inhibant la vascularisation des tumeurs (Boulkour, 2004).

II.5.2. anti-inflammatoire :

Les flavonoïdes ont une propriété anti-inflammatoire grâce à leur capacité de réagir contre les histamines et d'autres médiateurs d'inflammation (Havsteen, 1983). On rapporte qu'un certain nombre de flavonoïdes possèdent l'activité anti-inflammatoire. Hespéridine, une flavonoïde de citron possède une activité anti-inflammatoire et analgésique significative (Shahidi et al., 1998). Récemment, l'apigénine, lutéoline et

quercétine ont été rapportés pour exhiber une activité anti-inflammatoire. Quercétine, ester éthylique, acide gallique et d'autres n'ayant pas été identifiés jusqu'alors pourraient expliquer l'action antinociceptive (Anti-douleurs) tel que l'extrait hydroalcoolique de la plante *Phyllanthus caroliniensis*, (Morino et al., 1997 ; Alcaraz and Ferrandiz 1987).

II. 5.3. Anti-diabétique

Les polyphénols peuvent améliorer la sécrétion de l'insuline et protègent les cellules pancréatiques qui peuvent être endommagées par les radicaux libres (Hertog, 1997).

II.5. 4. Anti-apoptotique

Certains flavonoïdes pourraient accélérer la survenue de l'atteinte oxydative de l'ADN, des protéines et des glucides *in vitro* (Kebasa, 2006)

II.5.5. Anti-thrombotique

Certains flavonoïdes sont de puissants inhibiteurs de l'oxydation des lipoprotéines de type LDL. Ils réduisent en outre l'agrégation plaquettaire et certains inhibent la production de thromboxane, ce qui contribue à lutter contre les phénomènes de thrombose (Middleton et al., 2000).

II.5.6. Anti-microbienne

Des flavonoïdes et les esters des acides phénoliques ont été étudiés pour leurs activités antibactérienne, antifongique et antivirale. Tous les échantillons étaient actifs sur les souches bactériennes Gram positives et fongiques et la majorité a montré une activité antivirale (Wild and Fasel, 1980).

➤ Anti-bactérienne :

L'activité antibactérienne a été montrée par un certain nombre de flavonoïdes. Vingt-cinq sur 182 des études sur les flavonoïdes ont montré qu'ils sont actifs contre plusieurs bactéries. La plupart des flavonones aglycones ont montré des activités antimicrobiennes alors qu'aucun des flavonols et des flavonolignanes n'ont montré une activité inhibitrice sur les microorganismes (Wild and Fasel, 1980).

➤ **Anti-fongique :**

Un nombre de flavonoïdes isolés de la peau de l'orange et de mandarine, testé pour leur activité antifongique contre *Deuterophoma tracheiphila*, ont montré un résultat encourageant. La chlorflavonine était le premier flavonoïde contenant un chloreflavonoïde utilisé comme antibiotique antifongique produit par les souches *Aspergillus candidus* (Tencate et al., 1973).

➤ **Anti-virale :**

Les flavonoïdes ont montré également l'activité antivirale, y compris l'activité anti-HIV. Il a été constaté que les flavonols sont les plus actifs que les flavones contre l' HSV (herpes simplex virus) et l'ordre d'importance était galangin > kaempferol > quercetine (Thomas et al., 1988). Récemment, un flavonoïde d'une plante naturelle, polymère d'un poids moléculaire de 2100 Daltons, s'est avéré d'une activité antivirale contre deux souches de virus d'herpes simple, type 1 et type 2 (Loewenstein, 1979). Parmi plus de 28 flavonoids testés, flavan-3-ol était le plus efficace que des flavones et des flavonones dans l'inhibition sélective de HIV-1, de HIV-2 et dans d'autres semblables infections virales (Gerdin et al., 1983).

II.5.7. Anti-ulcéreuse

L'activité antiulcéreuse des flavonoides a été également démontrée expérimentalement chez les animaux de laboratoire. En effet, la quercetine et la naringénine jouent un rôle important dans la réduction de l'ulcère et la protection des cellules gastriques. Il a été suggéré que la quercetine exerce son activité via un mécanisme complexe impliquant la production du mucus et le piégeage des radicaux libres (Kebasa, 2006).

II.5.8. Anti-oxydante

Les flavonoides ont une capacité anti-oxydante, cette faculté leur permet de capter les radicaux libres, notamment l'anion superoxyde (Blanchemaison, 2000), ceci leur confère *in vitro* la capacité de diminuer l'activité d'enzymes comme la cyclooxygénase, les hydrolases, les bétagalactosidases, et les oxydoréductases. Ils possèdent également une grande affinité pour les ions divalents (Cu^{++} , Zn^{++} ...) (Husain,

1987 ; Robak et Gryglewsk). Certains flavonoides sont utilisés comme antioxydants pour la conservation des huiles comestibles (Buleon et al., 2004).

Chapitre III



III. Le stress oxydant

Les espèces réactifs oxygénés et les radicaux libres tels que l'anion superoxyde (O_2°) et l'hydrogène peroxyde (H_2O_2) et le radical hydroxyle ($\dot{O}H$) sont constamment formés dans l'organisme humain par le métabolisme cellulaire normal. Ces radicaux libre ont un rôle important dans la pathologie humaine comme le cancer, le vieillissement, diabète et l'athérosclérose (Moskovitz, Yim, and Chock, 2002). Leur action est opposée par un système antioxydant de défense renfermant des substances et des enzymes antioxydants. Le déséquilibre de cette balance provoque «oxydatif stress» pouvant causer une intoxicité et la mort cellulaire (Halliwell and Gutteridge, 1999). Les recherches actuelles ont confirmés le rôle des aliments riches en antioxydants dans la prevention contre les maladies cardiovasculaires, contre le cancer (Kris-Etherton et al., 2002) et contre aussi les maladies neurodégénératives (Di-Matteo and Esposito, 2003).

III. 1. Définition du stress

Dans les circonstances quotidiennes normales, les radicaux libres sont produits en permanence en faible quantité, dans ces conditions on dit que la balance antioxydants/prooxydants est en équilibre. Si tel n'est pas le cas, que ce soit par déficit en antioxydants ou par suite d'une surproduction énorme de radicaux, l'excès de ces radicaux est appelé « stress oxydant » (Yoshikawa et al., 2000).

De manière générale, le stress oxydant se définit comme étant le résultat d'un déséquilibre entre la balance des prooxydants et les systèmes de défense (antioxydants), avec comme conséquence, l'apparition de dégâts souvent irréversibles pour la cellule (Schéma. 1.), (Pincemail et al., 2000).

En bref, on peut définir le stress comme un déséquilibre entre la production et la destruction de dérivés réactifs de l'oxygène. En raison de leur capacité à endommager presque tous les types de molécules dans l'organisme, ces molécules ont été impliquées dans un très grand nombre de pathologies, tant aiguës que chroniques (Gutteridge, 1993).

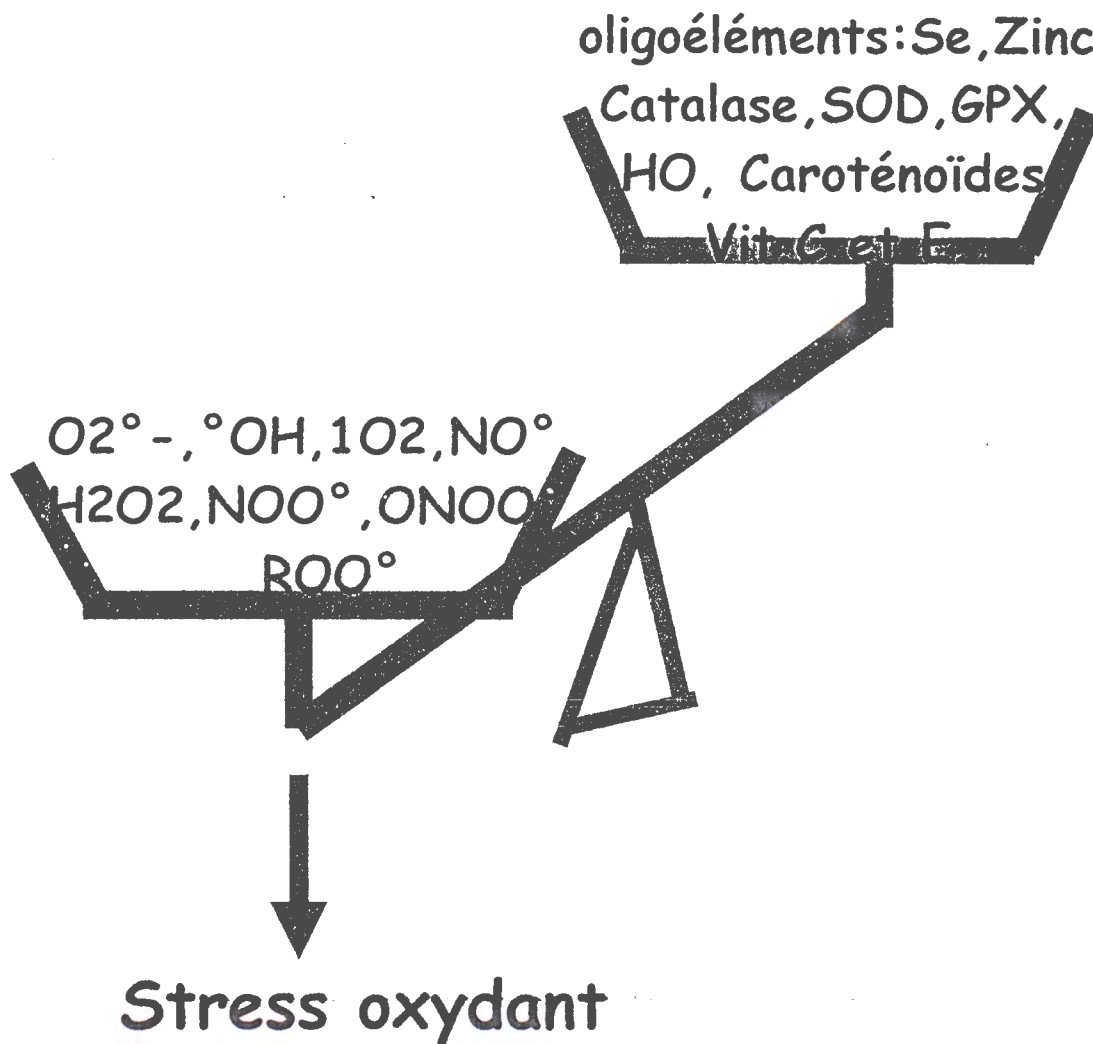


Schéma.1. Déséquilibre de la balance entre antioxydants et prooxydants.

III.2. Définition des antioxydants

Les antioxydants peuvent être définis comme toute substance qui, présente à faible concentration par rapport au substrat oxydable, est capable de ralentir ou d'inhiber l'oxydation de ce substrat. Cette définition fonctionnelle s'applique à un grand nombre de substances, comprenant des enzymes aux propriétés catalytiques spécifiques, mais aussi de petites molécules hydro- ou liposolubles. Indépendamment de leur localisation, les antioxydants peuvent agir à deux niveaux : En prévenant la formation de radicaux libres oxygénés (antioxydants primaires) ou en épurant les radicaux libres oxygénés (antioxydants secondaires) (Buettner and Jurkiewicz, 1996; Herbert et al., 1996).

III.3. Définition des dérivés réactifs de l'oxygène

L'appellation " dérivés réactifs de l'oxygène " n'est pas restrictive. Elle inclut les radicaux libres de l'oxygène proprement dit [radical superoxyde ($\cdot\text{O}_2^-$), radical hydroxyl ($\cdot\text{OH}$), monoxyde d'azote ($\text{NO}\cdot$)..], mais aussi certains dérivés oxygénés réactifs non radicalaires dont la toxicité est importante peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), peroxyde d'azote (ONOO^-) (Novelli, 1997).

III.3.1. Définition des radicaux libres

Stricto sensu, un radical libre est une espèce chimique (atome ou molécule) contenant un électron non apparié. Ce déséquilibre n'est que transitoire et est comblé soit par l'acceptation d'un autre électron soit par le transfert de cet électron libre sur une autre molécule (Beckman and Ames, 1998)

III.3.2. Origine des radicaux libres

Les radicaux primaires dérivent de l'oxygène par des réductions à un électron tels l'anion superoxyde $\text{O}_2^{\cdot-}$ et le radical hydroxyle $\text{OH}\cdot$, ou de l'azote tel que le monoxyde d'azote $\text{NO}\cdot$: D'autres espèces dérivées de l'oxygène dites espèces actives de l'oxygène, comme l'oxygène singulet $^1\text{O}_2$, le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde (ONOOH), ne sont pas des radicaux libres, mais sont aussi réactives et peuvent être des précurseurs de radicaux. L'ensemble des radicaux libres et de leurs précurseurs sont souvent appelés espèces réactives de l'oxygène (Schéma.2.), (Yoshikawa et al., 2000).

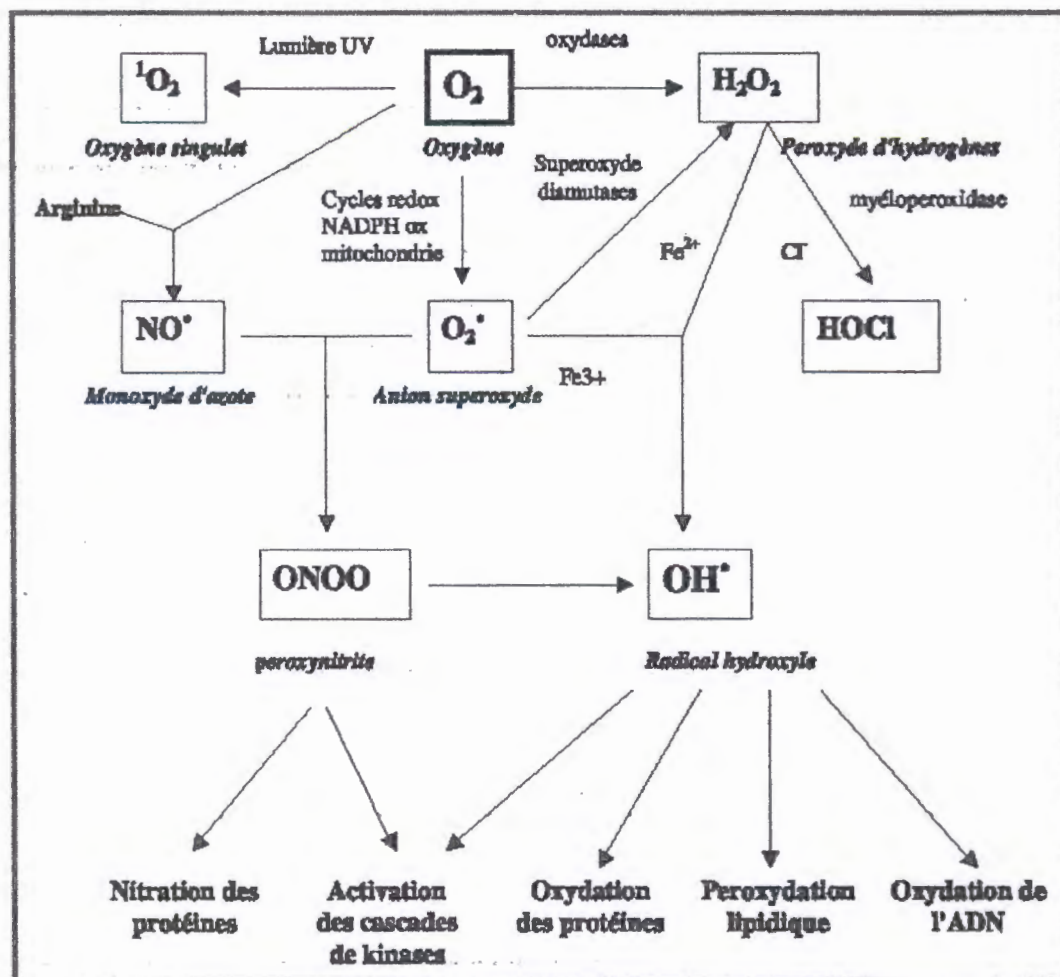


Schéma.2. Origine des différents radicaux libres oxygénés et espèces réactives de l'oxygène impliqués en biologie.

Nos cellules sont continuellement agressées par des radicaux libres essentiellement des espèces réactives de l'oxygène dont la formation est liée aussi bien à des facteurs exogènes qu'endogènes

▪ Origine exogène

L'environnement dans lequel nous vivons ainsi notre mode de vie sont à l'origine d'une augmentation du stress oxydant dans notre organisme. En voici quelques exemples (Pincemail *et al.*, 2000).

- Exposition prolongée au soleil.
- Exposition aux radiations.
- Contacts avec des agents cancérogènes.

- Tabagisme (la fumée de cigarette contient 1019 EOA).
- Prise de médicaments, pilule contraceptive.
- Pratique trop intense ou mal gérée d'un sport.
- Consommation excessive d'alcool.
- Stress intellectuel.
- Stress thermique.
- Ozonothérapie.
- Pollution.
- Agents infectieux

▪ Origine endogène

In vivo, plusieurs systèmes biochimiques peuvent être à l'origine d'une production accrue des espèces oxygénées activées (EOA). L'altération de la chaîne de transport des électrons dans la mitochondrie est une première cause de l'augmentation du stress oxydant.

L'activation des globules blancs est également une source très importante de production d'EOA. Sous l'action d'agents étrangers, ces cellules passent d'un état quiescent à un état activé, ce qui se traduit par une augmentation de 40% de la consommation en oxygène. Divers systèmes enzymatiques transforment la quasi-totalité de l'oxygène en EOA qui peuvent alors s'attaquer à des tissus sains : C'est le phénomène de l'inflammation. D'autres systèmes entrent en ligne de compte dans la production massive d'EOA comme l'activation de la xanthine oxydase, l'oxydation de l'hémoglobine, la libération de fer libre, le métabolisme accru des prostaglandines ou encore l'activation des cellules endothéliales, (Dardik et al. ,2000).

III.4. Les défenses contre les EOA (ou antioxydants).

La production des EOA sera strictement régulée par notre organisme qui a développé des défenses antioxydantes pouvant nous protéger contre les effets potentiellement destructeurs des EOA. Ces systèmes se composent (figure 3):

- D'enzymes (superoxydes dismutases Cu-Zn et Mn, catalase, glutathion peroxydases, couple thiorédoxine - thiorédoxine réductase, hème oxygénase, heat shock

protéines)

- De protéines transporteuses du fer et du cuivre (transferrine, ferritine, céruléoplasmine).
- De molécules antioxydantes de petite taille (glutathion, acide urique, bilirubine, glucose, vitamines A, C, E, ubiquinone, caroténoïdes, flavonoïdes),
- D'oligo-éléments (cuivre, zinc, sélénium) indispensables pour l'activité des enzymes antioxydantes.

Un système de défense secondaire composé d'enzymes dont le rôle consiste à empêcher l'accumulation dans la cellule de protéines ou d'ADN oxydés et à dégrader leurs fragments toxiques, complète la panoplie des moyens de protection contre les EOA (Schéma 3) (Sies, 1991).

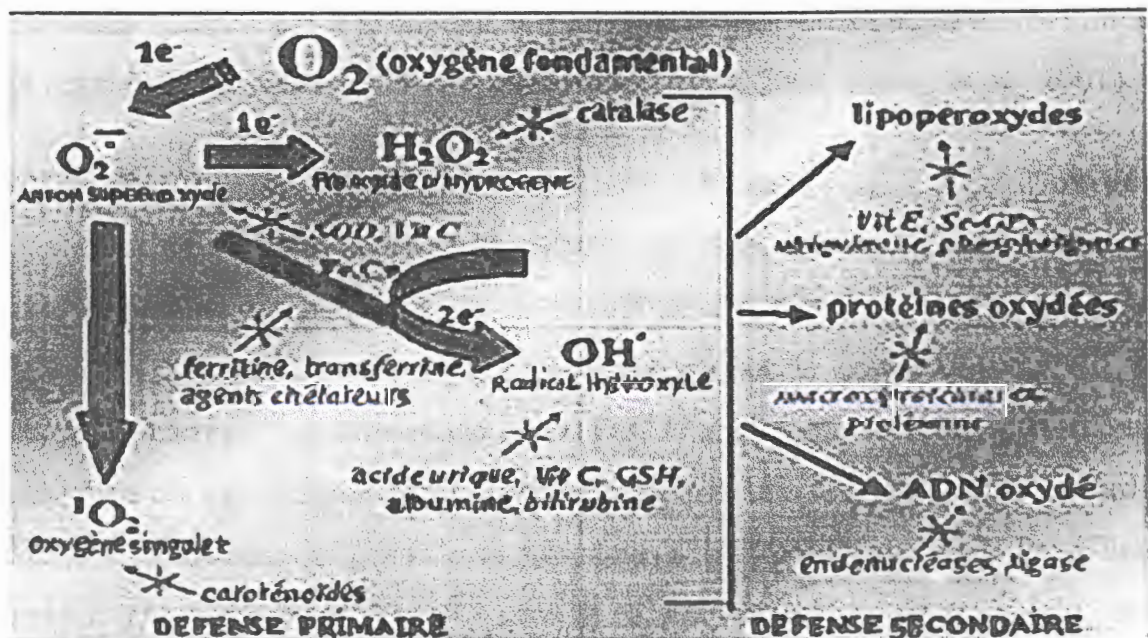


Schéma. 3. Balance entre antioxydants et prooxydants

III.4.1. Les antioxydants enzymatiques

a. Les superoxydes dismutases (SODs)

La superoxyde dismutase est une enzyme convertissant le superoxyde en hydrogène peroxyde (Herbert et al., 1996). L'activité superoxyde dismutase produit H_2O_2 à partir de O_2^- et H_2O_2 conduit à la formation de OH^\cdot . En présence de Fe^{2+} (Kriejer et al., 1995). Cette enzyme assure l'élimination de l'anion superoxyde, première espèce

toxique formée à partir de l'oxygène. Elle assure ainsi la première ligne de défense contre le stress oxydant (Mena et al., 1991, Nève et al., 1989).

b. Les glutathions peroxydases (GPx)

Son rôle principal est d'éliminer les peroxydes lipidiques résultant de l'effet du stress oxydant sur les acides gras poly insaturés. Tout comme la SOD, la glutathion peroxydase se comportera de deux façons différentes face au stress oxydant: Surexpression de l'enzyme puis destruction si le stress oxydant, perdure de manière permanente en diminution de l'activité de la GPx (Nève et al., 1989).

c. Les thiorédoxines (TRx) et la thiorédoxine réductase (TRxR)

Les thiorédoxines sont des enzymes à activité antioxydante intrinsèque comme toutes les protéines à groupement thiol (-SH). Elles jouent aussi un rôle important dans la régulation du système immunitaire (Hattori et al., 2003, Moran et al., 2001).

d. Les hèmes oxygénases

Ces enzymes existent principalement dans les cellules endothéliales, où elles traitent l'hémoglobine provenant de la rupture des hématies (Ryter and Otterbein, 2004). Dans les systèmes biologiques, la HO permet la conversion de l'hème en monoxyde de carbone, en biliverdine et en Fer. L'effet protecteur de la HO contre le stress oxydant est indirect puisqu'il est relié au fait que, une fois formée, la biliverdine se transforme en bilirubine qui possède de puissantes activités antioxydantes. Par ailleurs, le Fer produit par l'activité de la HO stimule la synthèse de la ferritine qui est aussi impliquée dans la réponse antioxydante (action à long terme) (Ryter and Tyrrelln, 2000).

III.4.2. Les protéines transporteuse

a. La ferritine

Cette protéine représente le site majeur de stockage du Fer intracellulaire non métabolisé et joue en conséquence un rôle primordial en régulant la disponibilité du fer libre qui est l'agent catalyseur des réactions conduisant à la formation d'espèces oxygénées activées. Plusieurs études ont montré qu'une augmentation des taux

taux de ferritine (notamment au niveau de la peau) constituait une réponse adaptative au stress oxydant (Applegate et al., 1998).

b. La transferrine et sa capacité de saturation en Fer

En situation physiologique, la transferrine est saturée entre 25 et 30% en Fer. Toute augmentation par rapport à ces valeurs indiquera que du Fer a été libéré sous une forme libre. A titre d'exemple, une circulation extracorporelle (CEC) utilisée au cours de pontages coronariens induit une libération importante de Fer suite à l'hémolyse des globules rouges, (Quinlan et al., 1994 ; Pepper et al., 1995).

III.4.3. Les molécules antioxydantes de petite taille

a. Les caroténoïdes

Par dégradation, certains caroténoïdes comme le β - carotène sert de précurseurs à la vitamine A dont le rôle est primordial dans la perception visuelle. La plupart des caroténoïdes et vitamine A interagissent avec l'oxygène singulet et peuvent ainsi empêcher l'oxydation de plusieurs substrats biologiques dont les acides gras polyinsaturés (Gey et al., 1993) . Parmi d'autres caroténoïdes intéressants pour leurs propriétés antioxydantes, citons également le lycopène présent dans la peau de la tomate (Rissanen et al., 2003).

b. Le glutathion

Il s'agit d'un tripeptide qui joue un rôle à divers niveaux dans la lutte contre le stress oxydant. Le glutathion (GSH) peut interagir directement avec les espèces oxygénées activées mais il est principalement utilisé comme substrat de la glutathion peroxydase qui assure l'élimination des lipides peroxydés. Des concentrations trop basses en GSH conduisent à une diminution de la défense immunitaire (Jones et al., 2002).

c. Vitamine C

La vitamine C ou acide ascorbique n'est pas synthétisée par l'organisme. Sa concentration plasmatique dépend fortement de l'alimentation et des modifications du flux hépatique.

C'est un excellent piègeur des EOA qui peut protéger divers substrats biologiques (protéines, acides gras, ADN) de l'oxydation. Aux concentrations physiologiques, la vitamine C est capable d'empêcher l'oxydation des LDL produite par divers systèmes générateurs d'EOA (neutrophiles activés, cellules endothéliales activées, myéloperoxydase) (Gey et al., 1987).

III.4.4. Les oligo-éléments

a. Le cuivre

Cet oligo-élément est un des co-facteurs essentiels de la SOD. Toutefois, au même titre que le Fer, il joue, en tant que métal dit de transition, un rôle important dans le déclenchement des réactions conduisant à la formation d'espèces oxygénées activées. Une concentration trop élevée en cuivre pourra donc refléter la présence d'un stress oxydant (Del Corso et al., 2000).

b. Le zinc

Cet oligo-élément est un des co-facteurs essentiels de la SOD. La prise de zinc conduit à long terme à l'induction de protéines antioxydantes comme les métallothioneines. Le zinc protège également les groupements thiols des protéines. Le zinc peut inhiber partiellement les réactions de formation d'espèces oxygénées induites par le fer ou le cuivre. A ce titre, l'analyse du rapport sanguin cuivre/zinc peut donner des indications intéressantes sur l'état de stress oxydant d'un individu (Mezzetti et al., 1998).

III.5. Les marqueurs biologiques du stress oxydant

Les EOA réagissent avec toute une série de substrats biologiques comme les protéines, les lipides ou l'acide désoxyribonucléique (ADN). La mise en évidence de dérivés d'oxydation de ces différents substrats sera donc des marqueurs de la présence d'un stress oxydant.

a. La peroxydation lipidique

Les acides gras polyinsaturés des membranes cellulaires sont la cible principale des EOA. Il en résulte la formation de peroxydes lipidiques (LPO) (Meagher

III.6. Les conséquences du stress oxydant

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de l'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais aussi des lésions secondaires. L'organisme peut aussi réagir contre ces composés anormaux par production d'anticorps, qui malheureusement peuvent aussi être des auto-anticorps créant une troisième vague d'attaque chimique.

➤ Conséquences biochimiques

Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle (Esterbauer et al., 1992). Cette attaque des lipides peut concerner les lipoprotéines circulantes ou les phospholipides membranaires, les conséquences seront différentes :

- L'attaque des lipides circulants aboutissant à la formation de LDL (lipoprotéines de densité légère) oxydées qui, captées par des macrophages, formeront le dépôt lipidique de la plaque d'athérome des maladies cardiovasculaires.

- L'attaque des phospholipides membranaires modifiant la fluidité de la membrane et donc le fonctionnement de nombreux récepteurs et transporteurs et la transduction des signaux (Cadet et al., 2002).

➤ Les conséquences biologiques du stress oxydant

Les conséquences biologiques du stress oxydant seront extrêmement variables selon la dose et le type cellulaire. De légers stress augmenteront la prolifération cellulaire et l'expression de protéines d'adhésion, des stress moyens faciliteront l'apoptose, alors que de forts stress provoqueront une nécrose et des stress violents désorganiseront la membrane cellulaire, entraînant des lyses immédiates. De nombreuses autres anomalies biologiques sont induites par le stress oxydant : mutation, carcinogénèse, malformation des foetus, dépôt de protéines anormales, fibrose, formation d'auto-anticorps, dépôt de lipides oxydés, immunosuppression (Favier et al., 1995).

III.7. Polyphénols et stress oxydant

Les polyphénols en particulier les flavonoides jouent un rôle majeur dans la lutte contre le stress oxydant (Beecher and Khachik , 1992), les catéchines et les flavonols piègent les EOA et les radicaux libres associés au stress oxydant chez l'homme (Salah et al ., 1995). Ces polyphénols peuvent également inhiber les réactions d'oxydation en chélatant le Cuivre et le Fer libre, qui peuvent catalyser la formation de EOA *in vivo* (Jovanovic et al., 1994).

Des études récentes ont montrés que les flavonoides inhibent la génération des EOA par les neutrophiles chez l'homme et en premier lieu l'anion superoxyd. La quercétine et les autres flavonoides sont des inhibiteurs puissants de la production de l'anion superoxydes et de la libération du radical hydroxyle. Les flavonoides peuvent inhiber la peroxydation lipidique (Kebsa, 2006), donc leurs consommation abaissent les taux de marqueurs biologiques du stress (Shim et al., 1995) . Ils empêchent la fixation des radicaux libres sur l'ADN inhibant ainsi l'oxydation nucleique. Plusieurs études ont montré le rôle des flavonoides dans l'inhibition de l'oxydation de LDL et des macromolécules comme l'ADN et les proteines (Kebsa, 2006).

A decorative border with a repeating floral or leaf pattern surrounds the page.

Conclusion

Conclusion

Jusqu'au bout, et que, comme au siècle passé, les découvertes des chimistes sur les polyphénols, nous faisaient découvrir de nouveaux "principes de vie" qui apporteraient à l'humanité toute entière le moyen de guérir éventuellement certaines pathologies pour lesquelles la pharmacopée actuelle n'a pas été efficace entre autre le cancer, les maladies cardiovasculaires.

Pour cette raison nous avons réalisé une étude bibliographique sur l'activité biochimique et nutraceutique des polyphénols pour connaître leur classification et structure, leur distribution dans la nature et les aliments, leur activité biochimique et pharmacologique et notamment leur activité antistress.

Les polyphénols sont les substances naturelles les plus biologiquement actives, intéressant les plus grands laboratoires de recherche de la planète à cause de leur biodiversité moléculaire et leur vertu thérapeutique. En effet les polyphénols ont une distribution très large chez les plantes à fleurs, les légumes (Haricot, tomate..), fruits pigmentés (Pomme, fraise..) et les boissons (thé vert, le vin rouge..) donc ils sont abondant dans notre régime alimentaire sous plusieurs classes différentes dont la super classe est les flavonoides, leurs fonctions biologiques principales semble être la coloration et la protection des plantes contre les différentes agressions.

La consommation des aliments riches en polyphénols, en tant qu'aliments fonctionnels s'accompagne d'effets bénéfiques sur la santé humaine. Puisque une teneur suffisante de nos régimes alimentaire en polyphénols permet la prévention de plusieurs maladies redoutables telles que le diabète par le fait qu'ils protègent les cellules β notamment contre les EOA, le cancer puisque ces principes actifs jouent un rôle de chemoprotection contre toute oxydation induisant une mutation structurale des acides nucléiques et également par le renforcement des parois des vaisseaux sanguins à fin d'éviter les accidents cardiovasculaires, l'hypertension artérielle et les varices ainsi que ces substances ayant un effet anti-âge en étant antioxydants protecteur des biomembranes cellulaires contre les agressions des radicaux libres.

L'effet biochimique des polyphénols est également porté sur la régulation du métabolisme de certaines hormones telles que les estrogènes et les androgènes chez l'homme en modulant l'activité de certaines enzymes impliquées dans le métabolisme de ces hormones à savoir : La 17- β -hydroxy stéroïde déshydrogénase qui régule les niveaux d'estrogène et androgène et la 3- β -hydroxy stéroïde déshydrogénase. Par ailleurs, les polyphénols sont

de puissants inhibiteurs de certaines enzymes comme la lipooxygénase et cyclooxygénase. Ils sont également des inhibiteurs de la xanthine oxydase qui est à l'origine de la production biologique des radicaux libres.

Les propriétés pharmacologique et thérapeutiques des flavonoides sont largement étudiées dans le domaine médicale où on leurs reconnaît l'activité anti-inflammatoire par inhibition de la cyclooxygénase ou la lipooxygénase, parmi les mécanismes de cette activité on cite la capacité des flavonoides à piéger l'anion superoxyde produit par la NADPH oxydase des membranes des globules blancs. On note aussi une activité anticancéreuse qui est due à leur capacité à induire l'apoptose des cellules tumorales rajouté à cela l'inhibition de la phase initiatrice et progressive du cancer. Les flavonoides peuvent empêcher également le diabète en inhibant l'enzyme aldose réductase en améliorant la sécrétion de l'insuline et protéger les cellules pancréatiques pouvant être endommagées par les radicaux libres. Ils peuvent également jouer un rôle important dans le traitement des ulcères et la protection des cellules gastriques.

De par leur intérêt nutritionnel en tant qu'aliment fonctionnel, il est recommandé d'enrichir les régimes alimentaires par les composés phénoliques d'origine végétale que ce soit en diversifiant les sources alimentaires dans les diètes quotidiennes ou encore en supplémentant les différents aliments avec les polyphénols.



Bibliographie



Références

- Abdelghafour M. 2003. Radiolyse gamma des flavonoïdes. Etude de leur réactivité avec les radicaux issus des alcools: formation des depsides. Thèse de doctorat, LIMOGES. 23-42.
- Abuamsha R, Croft K.D, Puddey I.B, Proudfoot J.M, Beilin L. 1996. Phenolic content of various beverages determines the extent of inhibition of human serum and low-density lipoprotein oxidation *in vitro*: Identification and mechanism of action of some cinnamic acid derivatives from red wine. *J Clin. Sci*; **91**: 449-458.
- Alcaraz MJ, Ferrandiz ML. 1987. Modification of arachidonic metabolism by flavonoids. *J Ethnopharmacol*, **21**:209-29.
- Applegate LA, Scaletta C, Panizzon R, Frenk E. 1998. Evidence that ferritin is UV inducible in human skin: Part of a putative defense mechanism. *J Invest Dermatol*, **111**:159-163.
- Ariane Lellouch, JIM, Syed DN, coll.2007. "Green tea polyphenol EGCG suppresses cigarette smoke condensate-induced NF-kappaB activation in normal human bronchial epithelial cells." **26 (5)**: 673-82.
- Arteel G.E, Schroeder P, Sies H. 2000. Reactions of peroxynitrite with cocoa procyanidin oligomers. *J. Nutr*; **30**: 2100 S - 2104 S.
- Aruoma OI, Spencer JPE, Butler J, Halliwell B.1995. Commentary reaction of plant-derived and synthetic antioxidants with trichloromethylperoxyl radicals. *Free Rad. Res*; **22**: 187 - 190.
- Bahorun T, Gressier B, Trotin F, Brunet C, Dine T, Luyckx M, Vasseur J, Cazin M, Cazin JC, Pinkas M. 1996. Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations. *Arzneimittelforschung/ Drug Research* ; **6 II (11)**: 1086 - 1089.
- Bahorun T, Trotin F, Pommery J, Vasseur J, Pinkas M. 1994. Antioxidant activities of *Crataegus monogyna* extracts. *Planta Med*; **60**: 323 - 328.
- Bahorun T AMAS. 1997. Substances naturelles actives: La flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle, Food and Agricultural Research Council, Réduit, Mauritius 93.
- Balentine D.A.1997. Tea. In: Kirk-Othmer Encyclopaedia of chemical technology, 4th ed. John Wiley sons. New York, 747-68.
- Bamard DL, Smee DF, Huffman JH, Meyerson CR, Sidwell RW. 1993. Review of Quercetin and related bioflavonoids. *Chemotherapy*; **39**:203-11.
- Bate-Smith, Metcalfe R. 1957. *J lim soc (bot)*; **p:55-362**.

- Baumann J, Von Brucchau Sen F, Wurm G. 1980. flavonoids and related compound as inhibition of arachidonic acid peroxidation. *Prostaglandins*, 20:627-39.
- Bearden M.M, Pearson D.A, Rein D, Chevaux K.A, Carpenter D.R, Keen C.L, Schimtz H. 2000. Potential cardiovascular health benefits of procyanidins present in chocolate and cocoa. *Am. Chem. Soc*; 19, 177-186.
- Beckman KB, Ames BN. 1998. The free radical theory of aging matures. *Physiol Rev*; 78: 547-581.
- Beecher GR, Khachik F. February 1992. Qualitative relationship of dietary and plasma carotenoids in human beings. Beyond deficiency : New Views on the function and health effects of vitamins, New York Academy of sciences; 9-12; P3.
- Benabdallah H. Sétif 2002. Effets gastroprotecteurs des polyphénols et des extraits de *Tamarix Africana L*. Chez le rat et la souris, mémoire de magister Université Ferhat Abbas.
- Bertelli aldo, Trapani . 2002. La quatrième rencontre internationale « Vin et santé », l'institut de pharmacologie de l'université de Milan (Italie).
- Bezanger-Beauquesne L, Pinkas M, Torck M, Trotin F . 1990. *Plantes médicinales des régions tempérées*. 2ème édition. France : Edition Maloine, p. 172 – 173.
- Bidet D, Gaignault JC, Girard P, Trotin F. 1987. Inflammation, allergie, douleur et acide arachidonique: du jardin des Hespérides à la cascade de l' acide arachidonique : Les flavonoï des. *L' actualité chimique*; p 89 - 97.
- Blanchemaison P. 2000. Les phlébotoniques de 1930 à nos jours. *Act Med Angiologie*; 54:4-473.
- Borek C. Nov/Dec 1997. Antioxidants and cancer. *Science & Médecine*, 52:60.
- Brat P. 2006. *Journal of nutrition*. Vol : 36, P 2368-2373.
- Bravo L. 1998. Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr. Rev*; 56(11), 317-333.
- Brouillard R. 1993. The flavonoids, *Advances in research since 1986*, éd. J. B Harborne, Chapman, Hall, London, 525-538.
- Brownlee HE, Hedger J, Scott IM. 1992. Effects of a range of procyanidins on the cocco pathogen *Crinipallis pernicioso*. *Phys. Mol. Plant Pathl*; 40 : 227 - 232.
- Bruneton J .1993. pharmacognosie phytochimie plantes médicinales 2^{ème} Ed :Medicale international (Paris), p213-268-277-324.
- Bruneton J.1999. *pharmacognosie phytochimie plantes médicinales* 3^{ème} Ed : Medica international (Paris), p227-229.

- Bruneton J.1999. pharmacognosie phytochimie plantes médicinales 3^{ème} Ed :
Medicale internationale (Paris), p227-229.
- Buettner GR, Jurkiewicz BA. 1996. Catalytic metals, ascorbate and free radicals:
combinations to avoid. *Radiat Res*; 145: 532-541.
- Buleon A, Metayer PG. 2004. Projet de biologie structurale des polyphénols. Ed: Mimi
(Paris), p: 55-98.
- Cadet J, Bellon S, Berger M, Bourdat A.G, Douki T, Duarte V, Frelon S, Gasparutto D,
Muller E, Ravanat J.L, Sauvaigo S. 2002. Recent aspects of oxidative DNA
damage: guanine lesions, measurement and substrate specificity of DNA repair
glycosylases. *Biol. Chem* ; 383(6). p. 93.
- Calixto JB, Yunes RA.1991. Natural bradykinin antagonists. *Mem Inst Oswaldo Cruz*; 86:
195-202.
- Candé C, Cohen I, Daugas E, Ravagnan L, Zamzami N, Kroemer G.2002. Apoptosis
inducing factor (AIF): A novel caspase independent death effector released from
mitochondria. *Biochimie*; 84: 215-22.
- Chiesa R, Melissano G, Castellano R et al ; 1998. L'augmentation des LDL oxydées
constitue-t-elle un marqueur biologique de haut risque des plaques athéroscléreuses
de la carotide? *Ann Chir Vasc* 12 :1-9.
- Clifford A.J, Ebeler S.E, Ebler J.D, Bills N.D, Hinrichs S.H, Teiseidre P.L, Waterhouse
.A.L. 1996. Delayed tumor onset in transgenic mice fed an amino acid based diet
supplemented with red wine solids .*Am. Clin. Nutr*; Vol 46: p 748-756.
- Cook NC, Samman S. 1996. flavonoids-chemistry, metabolism, cardioprotective effects and
dietary sources. *J Nutr Biochem*; 7:66-76.
- Coward L, Smith M, Kirk M, Barnes S. 1998. Chemical modification of isoflavones in
soyfoods during cooking and processing. *Am J Clin Nutr* ; 68(Suppl) :1486-91.
- Crespy V, Morand C, Besson C, Manach C, Demigne C, Remezy C. 2002. Quercetin but not
its glycosides, is absorbed from the rat stomach. *J Agric Food Chem*; 50:618-21.
- Crespy V, Morand C, Besson C, Manach C, Demigne C, and Remezy C. 2001. Comparison
of the intestinal absorption of quercetin, phloretin and their glycosides in rats. *J
Nutr*; 131:2109-2114.
- Dardik R, Varon D, Tamarin I et al ; 2000. Homocysteine and oxidized low density
lipoprotein enhanced platelet adhesion to endothelial cells under flow conditions:
distinct mechanisms of thrombogenic modulation. *Thromb Haemost.* 83:338-344.

- Das HC, Wang JH, Lien EJ. 1994. Carcinogenicity and cancer preventing activities of flavonoids : A structure-system-activity relationship (SSAR) analysis. p. 133 - 136. In : JUCKER E ed. *Progress in Drug Research* . Basel : Birkhauser Verlag.
- Daub,GH ,Leon,AA ,Silvarmann,J, Daub,GW, Walker,SB. 1984.*Aldrichimica.Acta.* 17: 13-23.
- Davies MJ. Stable markers. 1987. Proteins damage and degradation by oxygen radicals: general aspects. *JBC*.p: 262:9895-9901.
- Davies MJ .1999. Stable markers of oxidant damage to proteins and their application in the study of human disease. *Free Rad Biol Med*; p: 27:1151-1163.
- Del Corso L, Pastine F, Protti MA, Romanelli AM, Moruzzo D, Ruocco L, Pentimone F. 2000. Blood zinc, copper and magnesium in aging. A study in healthy home-living elderly. *Panminerva Med*; 42:273-7.
- De oliveira MM, Sampaio MRP, Simon F, Gibert B, Mors WB. 1972. Antitumor activity of condensed flavonols. *An. Acad. Brasil*; 44: 41 - 44.
- Didry N, Pinkas M, Torck M. 1982. Sur la composition chimique et l'activité antibactérienne des feuilles de divers espèces de *Grindelia*. *Pl. Med. Phytother.* XVI : p 7-15.
- Di Matteo V, Esposito E. 2003. Biochemical and therapeutic effects of the antioxidants in the treatment of Alzheimer's disease, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *Current Drug Targets CNS Neurological Disorder*, 2:95-107.
- Donadieu Y. 1975. Propolis l'intégrale dossier complet. Ed: Maloine (Paris), p: 03-18.
- Du C.Y.J, Vanloon J.J.A, Renwick J.A.A. 1995. Contact chemoreception of oviposition-stimulating glucosinolates and an oviposition-deterrent cardenolide in two subspecies of *Pieris napi*. *Physiological Entomology*. 20:164-174.
- Dubois G.E, Grosby G.A, Saffron P. 1977. Non nutritive Sweeteners : Taste structure relationships with for some new simple dihydrochalcones. *Science* 195: 397 - 399.
- Esterbauer H, Gebicki J, Puhl H, Jurgens G. 1992. The role of lipid peroxidation and antioxidants in oxidative modification of LDL, *Free Rad. Biol. Med*; 13, p: 341.
- Facchini P. 2001. Alkaloid biosynthesis in plants: biochemistry, cell biology, molecular regulation and metabolic engineering applications. *Annual Review of Plant Physiology and Plant Molecular Biology*.;52: 29-66.
- Favier A, Cadet J, Kalaryanaman R, Fontecave M, Pierre J. L, Birkhauser. 1995. *Analysis of Free Radicals in Biological Systems*. .New-York,

- Fleuriot A, Macheix JJ. 1977. Effet des blessures sur les composés phénoliques des fruits de tomates " cerises " (*Lycopersicon esculentum var cerasiforme*). *Phys. Veg*; 15: 239 - 250.
- Frankel E.N, Kanner J, German J.B, Parks E, Kinsella J.E. 1993. Inhibition of oxidation of human low-density lipoprotein by phenolic substances in red wine. 341(8843), p:454-457.
- Gábor M. 1988. Plants Flavonoids in Biology and Medicine II: Biochemical, Cellular and Medicinal Properties, eds. V. Cody, E. Middleton Jr., J. B. Harborne, A. Beretz; A. R. Liss, inc., p 1-15. New York
- Gee JM, Du Pont MS, Rhodes MJC, Johnson IT.1998. Quercetin glucosides interact with the intestinal glucose transport pathway. *Free Radic Biol Med*; 25: 19-25.
- Gey KF, Brubacher GB, Stâhelin HB. 1987. Plasma levels of antioxidant vitamins in relation to ischemic heart disease and cancer. *Am J Clin Nutr*; 45:1368-1377.
- Gey KF, Moser UK, Jordan P, Stahelin HB, Eichholzer M, Ludin E. 1993. Increased risk of cardiovascular disease at suboptimal plasma concentrations of essential antioxidants: an epidemiological update with special attention to carotene and vitamin C. *Am J Clin Nutr*;57: 787S-797S.
- Gerdin B, Srenso E. 1983. Inhibitory effect of the flavonoids on increased microvascular permeability induced by various agents in rat skin. *Int J Micro Cir Clin*2, p:39-46.
- Gil B,Sanz MJ.Effect of flavonoids on Naja and human recombinant synovialphospholipases A2 and inflammatoryresponse in mice. *Life Sci* 1994;54:333-338.
- Grisebach H. 1982. Anthocyanins as Food Colors, éd. P: 333-338.
- Guohua C, Emin S, Ronald LP. 1997. Antioxydant and prooxydant behaviour of flavonoids: Structure-activity relationships .*Free Radical Biology and Medicine*,22:749-760.
- Gutteridge JM.1993. Free radical in disease prosses: a compilation of cause and consequence. *Free Radic Res Commun*.19:141-158.
- Guyot S, Marnet N, Laraba D, Sanoner P, Drilleau JF. 1998. Reversed-phase HPLC following thiolysis for quantitative estimation and characterization of the four main classes of phenolic compounds in different tissuezones of frenchcider apple variety (*Malus domestica* Var. Kermerrien). *J Agric Food Chem*; 46; p:1698-705.
- Hagermen AE, Butler LG.1989.Choosing appropriate methods and standards for assaying Tannins .*Jchem Ecol* ; 15(6) p:1795-1810.

- Halliwell B, Gutteridge J. M. C. 1999. Free radicals in biology and medicine. Oxford University Press.
- Hamilton-Miller J.M. 1984 MAY. Anti-cariogenic properties of tea (*Camellia sinensis*).
- Harbone JB. 1988. The flavonoides : recent advances , in "plant pigments" , Goodwin TW ed , Academic press Londres, 299-313.
- Harborne J.B, Grayer RJ.1993. The Flavonoids, Advances in research since 1986, éd. J. B. Harborne, Chapman and Hall. p:589-618. London.
- Harborne JB.1994.Phenolic. In: "Natural products: their chemistry and biological significance" Eds. Mann J, Davidson RS, Hobbs JB. Longman (London), Chap. 6:361-388.
- Harbowy M, Balentine D A .1997.Tea chemistry.Crit. Rev. Plant Sce; p: 415- 80.
- Haslam E , Lilley TH.1988. Natural astringency in foodstuffs : A molecular interpretation. Crit Rev foodscinutr . 27(1) p: 1-40.
- Hasler A, Gross G.A, Meier B, Sticher O. 1983. Complex flavonol glycosides from the leaves of *Ginkgo biloba*. *Phytochemistry* .vol 32, N° 7/1141-1148.
- Hasler A, Gross GA, Meier B, Sticher O. 1992. Complex flavonol glycosides from the leaves of *Ginkgo biloba* ; *Phytochemistry*;31:1391-1394.Hattori I, Nakamura H, Masutai H et al., 2003. Thioedoxin-dependent redox regulation – implication in aging and neurological diseases. Critical review of oxidative stress and aging. Vol II RG Cutler and H Rodriguez Eds. World Scientific 87- 101.
- Havesteen B. 1983. Flavonoids,a class of natural products of high pharmacological otency.biochem pharmacol.32:1141-1148.
- Hayase F, KATO M. 1984. Antioxidant compounds of sweet potatoes. *J. Nutri. Sci. Vitaminol*; 30 : 37 – 46.
- Heller W, Forkmann G. 1986. The Flavonoids, Advances in research since, éd. J. B. Harborne, Chapman and Hall. London .p: 499-535.
- Herbert V, Shaw S, Jayatilleke E.1996. Vitamin C-driven free radical generation from iron. *J Nutr*; 126: 1213S-1220S.
- Hertog MGL, Hollman PCH, Katan MB. 1992. Content of potentially anticarcinogenic flavonoid of 28 vegetables and 9 fruits commonly concumed in the Netherlands. *J Agric Food Chem*; 40:2379-2383.

- Hertog MGL, Feskens EG, Hollman PCH, Katan MB, Kromhout D. 1993. Dietary antioxidant flavonoids and risk of coronary heart disease: the Zutphen Elderly study: 342: 1007-1011
- Hollman P.C, Bijsman M.N, Van Gameren Y, Cnossen E.P, de Vries J.H, Katan M.B. 1999. The sugar moiety is a major determinant of the absorption of dietary flavonoids in glycosides in man. *Free radical Res.*, 31: 569-573.
- Hollman P.C, Hertog M.G, Katan M.B. 1996. Role of dietary flavonoids in protection against cancer and coronary heart disease. *-Biochem. Soc. Trans;* 24(3), 785-789.
- Hollman P.C, Katan M.B. 1997. Absorption, metabolism and health effects of dietary flavonoides in man. *Biomed pharmacother*, 51:305-10.
- Husain SR, Gillard J, Gillard P.1987. Hydroxyl radical scavenging activity of flavonoides. *Phytochemistry* ,26:2489-2491.
- Jager W, Zembsch B, Wolscham P, Pittenauer E, Senderavicz AM, et al; 1998. Metabolism of the anticancer drug flavopiridol, a new inhibitor of cyclin dependent kinases in rat liver. *Life Sci*; 62:1861-73.
- James A. Kennedy, Mark A. Matthews, and Andrew L. Waterhouse. 2002. *Effect of Maturity and Vine Water Status on Skin and Wine Flavonoids* *Am.J.Enol. Vitic.* 53:4:268-274 (abstrat).
- Jang M.,Cail L, Vdeani G.O, Slwing K.V,Thomas C.F, Beecher C.W.W, Fong H.H.S, Farnsworth N.R, Kingharm A.D, Mehta R.G, Moon R.C, Pezzuto J.M. *Sciences* 1997.Cancer chimio preventive activity of resveratrol a natural product derived from grapes . Vol 275.P:218-220.
- Jones DP, Mody VC, Carlson JL et al; 2002. Redox analysis oh human plasma. allows separation of pro-oxidant events of aging from decline in antioxidant defenses. *Free Rad Biol Med*; 33:1290-1300.
- Jovanovic S, Steenken S , Tomic M, Marjanovic B, Simic MM.G . 1994. Flavonoids as antioxydants . *J.Am.Chem. Soc.*, 116 :4846-51.
- Kadar A, Robert L, Miskulin M, Tixier J.M, Brechemier D, Robert A.M.1979. Influence of anthocyanoside treatment on the cholesterol-induce atherosclerosis in the rabbit paroi arterielle; 5:187-205.[Medline].
- Kamei H, Kojima T, Hasegawa M, Koide T, Umeda T, Yukawa T, Texabe K.1995. Suppression of tumor cell growth by anthocyanins in vitro. *Cancer Invest.* 13:590-594[Medline].
- Kanner J, Frankel E, Granit R, German B, Kinsella J.E.1994. Natural antioxidants in grapes and wines - *J. Agr. Food Chem*; 42: 64-69.

- Kebsa W. 2006. Effet des flavonoïdes de la propolis Algérienne sur le stress oxydatifs mitochondriales, mémoire de magister .Université de Jijel , P :46,49,55
- Kinghorn A.D, Mehta R.G, Moon R.C, Pezzuto J.M.1997. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes, 275, 218-220.
- Kitanak S, Ikezawa T, Yasukawa K, Yamanouchi S, Takido O M, Sung H., Kim I.H.1990. (+)-Alpha-viniferin, an anti-inflammatory compound from *Caragana chamlagu* root. - *Chem. Pharm. Bull.*, 38 (2), 432-435.
- Kobayashi M, Gasking P, Spray C, Suzuki Y, Phinney B, Macmullin J. 1993. Metabolism and biological activity of gibberellin A-4 in vegetative shoots of *Zea mays*, *Oryza sativa*, and *Arabidopsis thaliana*. *Plant Physiology*, 102: 379– 386.
- Koch HP, Jaget W, Groh U, Plank G. 1992. *In vitro* inhibition of adenosine deaminase by flavonoids and related compounds. New insight into the mechanism of action of plant phenolic. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1992;14:413-17.
- Kohri T, Nanjo F, Suzuki M, et al 2001. Synthesis of epigallocatechin gallate and its metabolic fate in rats after intravenous administration. *J Agric Food Chem*; 49:1042-8.
- Kondo K, Hirano R, Matsumoto A, Igarashi O, Itakura H.1996. Inhibition of LDL oxidation by cocoa. - *Lancet*, 348 :9040- 1514.
- Kreofsky T, Schlager JW, Vuk-Pavlovic Z, Abraham RT, Rohrbach MS. 1992. Condensed tannin promotes the release of arachidonic acid from rabbit resident alveolar macrophages. *Am. J. Resir. Cell. Mol. Biol*; 7 : 172 - 181.
- Kriejer-Brauer H, Kather H. 1995. The stimulus sensitive H₂O₂-generating system present in human fat cell plasma membrane is multi-receptor linked and under antagonist control by hormones and cytokines *biochem J*; 307:543-548.
- Kris-Etherton, P. M, Hecker, K. D, Bonanome A, Coval S.M, Binkoski A.E, Hilpert.K.F, et al; 2002. Bioactive compounds in foods: their role in the prevention of cardiovascular disease and cancer. *American Journal of Medicine*, 113: 71S–88S.
- Lakenbrink C, Lapczynski S, Maiwald B, Engelhardt UH.2000. Flavonoids polyphenols in consumer brews of tea and other caffeinated beverages. *J Agric Food Chem*;48: 2848-52.
- Larson RA. 1988. The antioxidants of higher plants: *Phytochemistry* ;27:969-978.

- Laughton M, Evans P, Moroney M, Hault J, Halliwell B. 1991. Inhibition of mammalian 5-lipoxygenase and cyclo-oxygenase by flavonoids and phenolic dietary additives. Relationship to antioxidant activity and to iron ion-reducing ability - *Biochem. Pharmacol*; 42, 1673-1681.
- Lempereur I, Rouau X, Abecassis J. 1997. Genetic and agronomic variation in arabinoxylan and ferulic acid contents of durum wheat (*Triticum durum L*) grain and its milling fraction . *J Cereal Sci*;25: 103-110.
- Levine SA, Kidd PM. 1996. Antioxidant adaptation. Its role in free radical pathology. San Leandro, California. Eds A. Biocurrents division, Allergy Research Group.
- Liberton P. 1964. Bull. 5 bc bot. p: 69-111.
- Loewenstein WR. 1979. Junctional intercellular communication and the control of growth. *Biochem Biophys Acta*; 560:1-65.
- Mabry TJ, Ulubelen A. 1980. Chemistry and utilization of phenylpropanoids including flavonoids, coumarins and lignans. *J. Agric. Food Chem*; 28 : 188 - 196.
- Macheix J-J, Fleuriet A, Billot J. 1990. Fruit phenolics. Boca raton, FL:CRC-Press.
- Manach C, Morand C, Txier O, et al; 1995. Quercetin metabolites in plasma of rats fed diets containing rutin or quercetin. *J Nutr* ; 125:1911-22.
- Manach C, Scalbert A, Morand C, Remezy C, and Jimenez L.2004. Polyphenols sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr* ; 79:727-747.
- Marouf ABM. 2000. Dictionnaire de botanique, les phanérogames. Ed: Donod Paris, p: 67-82.
- Masquelier J, Dumon MC, Dumas J. 1979. Stabilisation des collagènes par des oligomères procyanidoliques. *Acta thérapeutique* 1 : 101 - 104.
- Meagher EA, FitzGerald GA.2000. Indices of lipid peroxidation in vivo: strengths and limitations. *Free Rad Biol Med*; 28:1745-50.
- Melzig-Mf. Inhibition of adenosine deaminase activity of aortic endothelial cells by selected flavonoids. *Planta Med* 1996;62:1-20.
- Mena P, Maynar M, Guttierrez JM et al; 1991. Erythrocyte free radical scavenger enzymes in bicycle professional racers. Adaptation to training. *Int J Sports Med* 12:563-566.
- Meyer A.S, Yi O.S, Pearson D.A, Waterhouse A.L, Frankel E.N. 1997. Inhibition of human low-density lipoprotein oxidation in relation to composition of phenolic antioxidants in grapes (*Vitis vinifera*) - *J. Agr. Food Chem*; 45: 1638-1643
- Mezzetti A, Pierdomenico SD, Costantini F et al; 1998. Copper/zinc ratio and systemic oxidant load : effect of aging and aging-related degenerative diseases. *Free Rad Biol Med*; 25:676-681.

- Middleton E. et al ; 2000. the effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for inflammation, Heart disease, and cancer pharmacological review, Vol 52, N^o 4, 673-751.
- Moran LK, Gutteridge JM, Quinlan GL. 2001. Thiols in cellular redox signalling and control. *Curr Med Chem* 8:763-772.
- Morino M, Tsuzuki T, Ishikawa Y, Shirakami T, Yoshimura M, Kiyosuke Y, Matsuunga K, Yoshikumi C, Saljo N. 1997. Specific regulation of HSPs in human tumour cell lines by flavonoids. *In vivo*; 11: 265-70.
- Morton L. Abu-Amsa Caccetta R, Puddey I.B, Croft K.D. 2000. Chemistry and biological effects of dietary phenolic compounds: Relevance to cardiovascular disease. *Clinical and Experimental Pharmacology and Physiology*, 27: 152–159.
- Moskovitz, J, Yim, M.B, Chock, P.B. 2002. Free radicals and disease. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, 397: 354–359.
- Murray N.J, Williamson M.P, Lilley T.H, Haslam E. 1994. Study of the interaction between salivary proline-rich proteins and a polyphenol by 1H-NMR spectroscopy. - *Eur. J. Biochem*; 219(3): 923-935.
- Musci I, Pragathi M. 1985. The nutritional significance of flavonoids, some physiological consideration. *Experientia* , 41:930.
- Nagai T, Moyaichi Y, Tomimori T, Suzuki Y, Yamaha H. 1992. Anti-viral activity of two flavonoids from *tanacetum microphyllum*. *Antiviral Res*; 19:207-16.
- Nève J, Vertongen F, Peretz A et Carpentier YA. 1989. Valeurs usuelles du sélénium et de la glutathion peroxydase dans une population belge. *Ann Biol Clin*; 47 :138-143.
- Noro T, Oda Y, Miyasa, Ueno A, Fukushim S. 1983. Inhibition of adenosine deaminase activity of aortic endothelial cells by selected flavonoids. *Chem Pharm Bull*; 31:3984-91.
- Novlli GP. 1997. Role of free radicals in septic shock. *J Physiol Pharmacol.* 48: 517-527.
- Nusain SR, Gillard J, Gillard P. 1987. Hydroxy radical scavenging activity of flavonoids. *Phytochemistry*. 26:2489-2491.
- Okamura H, Mimura A, Yakou Y, Niwano M, Takahara Y. 1993. Antioxidant activity of tannins and flavonoids in *Eucalyptus rostrata* *Phytochem*; 33 : 557 – 561.
- Okuda T, Kimura Y, Yoshida T, Hatano T, Okuda H, Arichi S. 1983. Studies on the activities of tannins and related compounds from medicinal plants and drugs. I. Inhibitory effects of lipid peroxidation in mitochondria and microsome of liver. *Chem. Pharm. Bull*; 31: 1625 - 1631.
- Orgogozo J.M, Dartigues J.F, Lafont S, Letenneur L, Commenges D, Salamon R,

- Pace-Asciak C.R, Hahn S, Diamandis E.P, Soleas G, Goldberg D.M. 1995. The red wine phenolics trans-resveratrol and quercetin block human platelet aggregation and eicosanoid synthesis : implications for protection against coronary heart disease - *Clin. Chim. Acta*; 235:207-219.
- Pace-Asciak C.R, Rounova O, Hahn S.E, Diamandis E.P.1996.Goldberg D.M. Wines and grape juices as modulators of platelet aggregation in healthy human subjects. - *Clin. Chim. Acta.*, 246(1-2):163-182.
- Patrice waridel. Lusanne France 2003. Invastigation phytochimique des plantes aquatiques.
- Pincemail J, Siquet J, Chapelle J-P. et al.,2000. Evaluation des concentrations plasmatiques en antioxydants, anticorps contre les LDL oxydées et homocystéine dans un échantillon de la population liégeoise. *Ann Biol Clin* 58: 178-185.
- Pepper JR, Mumby S and Gutteridge JM. 1995. Blood cardioplegia increases plasma iron overload and thiol levels during cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg*;60 : 1735-40.
- Periodontal J Res. 2004 Oct. Inhibitory effects of green tea polyphenol (-)-epigallocatechin gallate on the expression of matrix metalloproteinase-9 and on the formation of osteoclasts, 39(5):300-7.
- Petkov E, Nickdor N, Uzunov P. 1981. Inhibitory effects of flavonoids on xanthine oxidase. *Planta Med*; 43:183-87.
- Petroni A, Blasevich M, Salami M, Papini N, Montedoro GF, Galli C.1995. Inhibition of platelet aggregation and eicosanoid production by phenolic components of olive oil. *Thromb. Res*; 78:151-160.
- Quinlan GJ, Mumby S, Pepper J and Gutteridge JM. 1994. Plasma 4-hydroxy-2-nonenal levels during cardiopulmonary bypass, and their relationship to the iron-loading of transferrin. *Biochem Mol Biol Int*;34:1277-82.
- Ravn H, Andary C, Kovacs G, Molgaard P. 1984. Caffeic acid esters as *in vitro* inhibitors of plant pathogenic bacteria and fungi. *Biochem. Syst. Ecol*; 17 : 175-184.
- Rees SB, Harborne JB. 1985. The role of sesquiterpene lactones and phenolics in the chemical defence of the chicory plant. *Phytochem.* 24 : 2225 – 2231.
- Reilly M, Delanty N, Lawson JA, FitzGerald GA. 1996. Modulation of oxidative stress in vivo in chronic cigarette smokers. *Circulation*, 94:19-25.
- Renaud SC, Ruf JC.1996. Effects of alcohol on platelet functions -*Clin. Chim. Acta*, 246, 77-89.
- Renaud S, Breteler M.B.1997. Wine consumption and dementia in the elderly: a prospective community study in the Bordeaux area. - *Rev. Neurol*; 153(3):185-192.

Renaud S, De Lorgeril M. Lancet, 1992. Wine, alcohol, platelets, and the French paradox for coronary heart disease. 39(8808), 1523-1526.

- Richter G. 1993. *Métabolisme des végétaux, physiologie et biochimie*. Ed: Press Romande (Paris), p: 317-335.
- Rissanen TH, Voutilainen S, Nyyssonen K, Salonen R, Kaplan GA, Salonen JT. 2003. Serum lycopene concentrations and carotid atherosclerosis: the Kuopio Isohaemic Heart Disease Risk Factor Study. *Am J Clin Nutr*; 77:133-8.
- Robak J, Gryglewski RJ. 1988. Flavonoids are scavengers of superoxyde anions. *Biochem pharmacol*; 37:837-841.
- Rosen S, Elvin-Lewis M, Beck FM, Beck EX. 1993 Jul. *Zhonghua Kou Qiang Yi Xue Za Zhi*. 28. Anticariogenic effects of tea in rats. (5):658-60.
- Roussel M. 2006. *American Journal of Clinical Nutrition*.
- Ryter SF, Tyrrell RM. 2000. The heme synthesis and degradation pathways: role in oxidant sensitivity. Heme oxygenase has both pro- and antioxidant properties. *Free Rad Biol Med*; 28:289-309.
- Ryter SW, Otterbein LE. 2004. Carbon monoxide in biology and medicine. *Bioessays*, 26(3):270-280. Review
- Sabe VA, Tromp MNJL, Haenen GRMN, Vander vijgh WJF, Bast A. 1995. Flavonoids as scavengers of nitric oxide radical. *Biochem Biophys Res commun*, 214:755-9- [Medline].
- Sagakami H, Sakagami T, Takeda M. 1995. Antiviral properties of polyphenols. *Polyphenols Actualité*, 12: 30-32.
- Salah N, Miller NJ, Paganga G, Tijburg L, Bolwell GP, Rice-Evans C. 1995. Polyphenolic flavanols as scavengers of aqueous phase radicals and as chain-breaking antioxidants. *Archives Biochem Biophys*; P322:339-46.
- Salonen JT, Ylä-Herttuala S, Yamamoto R et al., 1992. Autoantibody against oxidized LDL and progression of carotid atherosclerosis. *The Lancet*, 339 : 883-887.
- Scalbert A, Williamson G. 2000. Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J Nutr* 130:2073-85.

- Scerola D, barbarini G, Grosso A, Bona S, Perissoud D. 1988. Flavonoids and hepatic cyclic monophosphates in liver injury. *Boll 1st seirotter milan* 1984.63:77-82.
- Scharrer A, Obre M. 1981. Anthocyanosides in the treatment of retinopathies. *Klin Monatsbl Augenheilkd*, 178:386-9.[Medline].
- Sfakianos J, Coward L, Kirk M, Barnes S. 1997. Intestinal uptake and biliary excretion of the isoflavone genistein in rats. *J Nutr*; 127:1260-8.
- Shahidi F, Naczki M. 1995. *Food phenolic, sources, chemistry, effects, application*. Lancaster, PA: Technomic Publishing Co Inc.
- Shahidi F, Yang Z, Saleemi ZO.1998. Natural flavonoids as stabilizers. *J Food Lipids*, 169-75.
- Shim JS, Kang MH, Kim YH, Roh JK, Robert C, Lee IP. 1995. Chemopreventive effect of green tea among cigarette smokers. *Cancer epidemiol. Biomarkers Prev*; 4,387
- Sichel G, Cosaro C, Scalia M, Bilio AJD, Bonomo RP. 1991. *In vitro* scavenger activity of some Flavonoids and melanins against O₂ . free Radical. *Biol Med*. 11:1-8.[Medline]
- Sies H. Oxidative stress: introduction. In : *Oxidative stress, oxidants and antioxidants*. Sies Ed. London : London Academic Press 1991, pp XV-XXII.
- Sosulski F, Krygier K, Hogge L. 1982. Free, esterified, and insoluble-bound phenolic acids. Composition of phenolic acids in cereal and potato flours. *J Agric Food Chem*; 30:337-40.
- Spedding G, Ratty A, Middleton, E. Jr; 1989. Inhibition of reverse transcriptases by flavonoids. *Antiviral Res*, 12 (2): 99-110. PMID 2480745.
- Stavric B, Matula TI. 1992. Flavonoids in food. Their significance for nutrition and health. p. 274 - 294. In : ONG ASH and PACKER L eds. *Lipid soluble and antioxidants: Biochemistry and clinical applications*. Basel : Birkhauser Verlag.
- Stern L.J ; et al; 1996. A new assay for quantifying brown algal phlorotannins and comparisons to previous methods. *Journal of chemical ecology* ,22,(7),1273-1293,
- Subbaramaiah K, Chung W, Michaluart P, et al; 1998. Resveratrol inhibits cyclooxygenase-2 transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells - *J. Biol. Chem*, 273, 21875-21882.
- Tencate JW, Van Haeringen NJ, Gerritsen J, Glasius E. 1973. Biological activity of a semisynthetic flavonoid, O-(B-hydroxyethyl) Rutosine: Light-scattering and metabolic studies of human red cells and platelets. *Clin Chem*;19:31-5. Jovanovic S, Steenken S , Tosic M, Marjanovic B and Simic MMG.1994. Flavonoids as antioxidants. *J. Am. Chem. Soc*; 116 :4846-51

- Thomas PRS, Nash GB, Dormandly JA.. 1988 . White cell accumulation in dependant legs of patients with venous hypertension: A possible mechanism for trophic changes in the skin. *Br Med J* ; 296: 1673-95.
- Thomas-Barberan FA, Clifford MN. 2000. Flavanones , chalcone and dihydrochalcones , nature, occurrence and dietary burden. *J Sci Food Agric* ;80:1073-80.
- Tsuda T, Schiga K, Ohshima K, Kawakishi S, Osawa T. 1996. Inhibition of lipid peroxidation and the active oxygen radical scavenging effect of anthocyanins pigments isolated from *Phaseolus vulgaris* L. *Biochem pharmacol*; 52: 1033-9 [Medline].
- Tsuda T, Watanabe M, Ohshima K, Norinobus S, Cho S-W, Kawakishi S, Osawa T. 1994. Antioxidative of anthocyanin pigment cyanidin 3-O- β -D-glucoside and cyanidin. *J. Agric. Food chem.*; 42:2407-2410.
- Tückmantel W, Kozikowski A.P, Romanczyk L.J., Jr. 1999. Studies in polyphenol chemistry and bioactivity. 1. Preparation of building blocks from (+)-catechin. Procyanidin formation. Synthesis of the cancer cell growth inhibitor, 3-O-galloyl-(2R,3R)-epicatechin-4-O,8-(3-O-galloyl-(2R,3R)-epicatechin). - *J. Am. Chem. Soc.*, 121, 12073-12081
- Varma SD, Kinoshita JH. 1976. Inhibitory effects of plant polyphenols on rat liver glutathione-S-transferase. *Biochem Pharmacol*;25:2505-10.
- Vanessa C, Christian M, Catherine B, Nicole C, Herve V, Christian D, and Christian R. 2003. The splanchnic metabolism of flavonoids highly differed according to the nature of the compound . *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*; 284:980-988.
- Wild C, Fasel J. 1969. Effect of a flavonoid on the capillary resistance of the rectal mucosa in hepatic cirrhosis. *Am J Proct*; 20:60-2.
- Williams RJ, Spencer JC, Rice-Evans C. 2004. Flavonoids: antioxidant or prooxidant molecules? *Free Radical Biol Med*;36:
- Yoshikawa T, Yamamoto Y, Naito Y. 2000. Free radicals in chemistry, *Biology and Medicine*, Ed. Oica International, Londres.
- Yun JH, Pang EK, Kim CS, Yoo YJ, Cho KS, Chai JK, Kim CK, Choi SH. Department of Periodontology, Research Institute for Periodontal Regeneration, College of Dentistry, Yonsei University, Seoul, Korea.
- www.Labosp.com. le syndrome métabolique
- Algebra caland .2002. copy right. Site internet.
- Hertog MG.1997.Antioxydant flavonols. Site internet.

Thème/ Etude de l'activité biochimique et nutraceutique des polyphénols

Résumé

Les polyphénols ont attirés récemment l'attention de beaucoup de chercheurs dans le domaine de substances naturelles bioactives en regard à leur vertu thérapeutique et alimentaires. Dans ce travail bibliographique, il y a eu question de la biodiversité naturelle et structurale des polyphénols ainsi leur activité biochimique et pharmacologique (anti-inflammatoire et anti-cancéreuse) en tant qu'aliment fonctionnel ou principes biopharmaceutiques. En effet, les polyphénols sont pourvus d'une activité anti-oxydante et qui peut se retentir sur la prévention et la thérapeutique de diverses pathologies résultantes du stress oxydant. En fin, il est conseillé de se retourner vers la nature pour y épuiser un régime alimentaire riche en polyphénols permettant une prévention contre des diverses maladies.

ملخص

جلبت البوليفينولات في الآونة الأخيرة انتباه العديد من الباحثين في مجال المواد الطبيعية الحيوية نظرا لأهميتها الطبية والغذائية. في هذا البحث النظري طرحت أسئلة حول التنوع الحيوي الطبيعي و البنيوي للبوليفينولات بالإضافة إلى نشاطها البيوكيميائي و الصيدلاني (مضاد للالتهاب و مضاد للسرطان) كونه غذاء وظيفي أو مادة بيوصيدلانية رئيسية و لهذا تعتبر البوليفينولات غنية بالنشاط المضاد للاكسدة ذي مفعول وقائي و علاجي لمختلف الأمراض الناتجة من النشاط التأكسدي أخيرا ينصح بالرجوع إلى الطبيعة من أجل نظام غذائي غني البوليفينولات التي تسمح بالوقاية من العديد من الأمراض.

Summary

Polyphénols attracted the attention lately much of researchers in the domain of substances natural bioactives in look to their therapeutic and food virtue. In this bibliographic work, there was question of the biodiversity natural and structural of polyphénols, so their biochemical and pharmacological activity (anti-inflammatory and anti-cancerous) in so much that functional food or principles biopharmaceutiques. Indeed, polyphénols are provided of an activity anti-oxydante and that can sound himself on the prevention and the therapeutic of various resulting pathologies of stress oxidatif. In end, it is counseled to turn around toward the nature to exhaust of it a rich food regime in polyphénols permitting a prevention against the various diseases.